

# Diabetes mellitus tipo 2, historia natural de la enfermedad, y la experiencia en el Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas “Dr. Félix Gómez”

*Diabetes mellitus type 2, natural history of the disease, and experience in the Endocrine Metabolic Research Centre “Dr. Félix Gómez”*

Joselyn Rojas, MD MSc<sup>1</sup>, Robys González, BSc<sup>1</sup>, Mervin Chávez, BSc<sup>1</sup>, Juan Salazar, MD<sup>1</sup>, Roberto Añez, MD<sup>1</sup>, Maricarmen Chacín, MD<sup>1</sup>, Climaco Cano, PharmD<sup>1</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Universidad del Zulia. Maracaibo – Venezuela.

Recibido: 20/05/2012

Aceptado: 20/08/2012

## Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, debilitante y multifacética, la cual se encuentra en constante aumento a nivel mundial durante las últimas décadas. La patogenia de la enfermedad ha sido evaluada desde hace más de 2.000 años, y ha sido modificada de acuerdo a los hallazgos de la investigación básica y clínica. De forma clásica, se reconoce que los defectos en la secreción de insulina, la acción periférica de la misma, y la participación de un número cada vez de factores de riesgo como por ejemplo la actividad física, obesidad, dislipidemia, y factores inmunológicos, son los elementos claves para la aparición, progresión y definición de la misma. En la presente revisión, se realiza una evaluación de la masa crítica pancreática y los factores de riesgo asociados en la conversión hacia diabetes mellitus, tomando en cuenta la experiencia obtenida en el Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

## Abstract

Diabetes mellitus is a chronic, debilitating, and multi-layered, which is in a current worldwide rise during the last decade. The natural history of the disease has been evaluated for over 2.000 years, and has been modified according to the findings of basic and clinical research. Classically, insulin secretion defects, peripheral action of the hormone, and the involvement of several risk factors like physical activity, obesity, dyslipidemia, and immunological factors, are the key elements to the apparition, progression and definition of the illness. In the present review, an evaluation is made focusing on critical pancreatic mass and the risk factors associated with the conversion to diabetes mellitus, taking into account the experience obtained in the Endocrine-Metabolic Research Center from the city of Maracaibo, Venezuela.

**Key words:** *diabetes mellitus, natural progression, beta cell function, risk factors, management.*

**Palabras clave:** *diabetes mellitus, historia natural, función de célula beta, factores de riesgo, manejo.*

# Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto, controversia, investigación, inversión, pacientes afectados, y trascendencia de los últimos 100 años, aunque el conocimiento sobre la existencia de la misma se remonta a más de 2.000 años<sup>1-3</sup>. Para el 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que más de 346 millones de personas en todo el planeta padecían diabetes<sup>4</sup>, estableciéndose como la novena causa de muerte a nivel mundial (1.26 millones, 2.2% de muertes en 2008), la novena en países en desarrollo (0,87 millones, 2,3% de muertes en 2008), y octava en los países desarrollados (0,24 millones, 2,6% de muertes en 2008)<sup>5</sup>. No solamente está asociada con altas tasas de comorbilidades y mortalidad, sino también con la pérdida de años potencialmente productivos (desde punto de vista económico, sociocultural, y reproducción)<sup>6</sup>. El costo de la DM en Estados Unidos para el 2002 fue de 132 mil millones de dólares, con un estimado de 192 mil millones anuales proyectados para el año 2020<sup>7</sup>. En Latinoamérica, el incremento en la prevalencia de DM se ha asociado con transición nutricional, obesidad abdominal, sedentarismo y otros hábitos como alcohol y cigarrillo<sup>8-9</sup>, asociándose a un incremento global en los valores de glicemia basal en este lado continente<sup>10</sup>.

Debido a la imperante necesidad de coordinar sistemas de registro, uniformidad en los criterios diagnósticos y tratar de analizar la tendencia en la prevalencia de esta enfermedad en Venezuela, se publica el Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2 en el año 2003<sup>12</sup>, el cual enfatiza que de un total de 42.197 consultas, un 73,5% fueron diagnosticados como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 20,6% como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y 1,6% como diabetes gestacional (DMG), asociándose dicho diagnóstico a un 39% de complicaciones crónicas neuropáticas, 20% a retinopatía, 20% a pie diabético, 13% a nefropatía, y 8% a vasculopatías periféricas. La DM2 estuvo dentro de las primeras 10 causas de muerte en el 2006, responsable de un 5,9% de las mismas (9.215 casos)<sup>11</sup>.

El Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" se ha dedicado a la atención integral y de vanguardia de pacientes con diferentes trastornos endocrinos, siendo el punto más importante, el manejo de pacientes con Síndrome Metabólico (SM), la DM y la Obesidad. La localidad de Maracaibo y el Estado Zulia en general (entidad federal más poblada de Venezuela) ofrece una amplia gama de variables socioculturales que lo hacen un lugar ideal para el análisis de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus, debido al carácter multiétnico

de su población, su carácter de región petrolera por excelencia, occidentalización de su alimentación, estilo de vida sedentario, y sus condiciones climáticas, entre otros<sup>13,14</sup>. Es por ello, que el Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas decide diseñar llevar a la realidad el Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico en la Ciudad de Maracaibo (The Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study, MMSPS)<sup>15</sup>, creado en base a las nuevas evidencias científicas con respecto a la patogénesis de DM, Obesidad, e Insulinorresistencia (IR), a los hallazgos realizados durante la práctica clínica y nuestros propios resultados, y las necesidades epidemiológicas locales. El motivo de la siguiente revisión es evaluar los conceptos actuales aplicados en la patogenia de la DM y hacer un análisis de los mismos a la luz de la evidencia obtenida en 15 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de DM en nuestro Centro de Investigaciones.

## La caída de la célula beta

De forma clásica e irrefutable, la diabetes se asocia a la pérdida progresiva de la sensibilidad a la insulina, en asociación a normoinsulinemia – hiperinsulinemia - hipoinsulinemia, y a los efectos crónicos y tóxicos derivados de un nivel elevado de glucosa plasmática e intracelular. Si bien estos fenómenos pueden observarse en la mayoría de los pacientes, aún existe controversia con respecto a los detalles de su progresión, tiempo de evolución, y encaje de las piezas clínicas observadas, las cuales son influenciadas por factores genéticos asociados con el grupo étnico, variables ambientales y perinatales<sup>16-18</sup>. El deterioro de la secreción de insulina y la pérdida de la sensibilidad a la misma han estado íntimamente relacionados tanto en la progresión clínica como en la evolución de la clasificación de la enfermedad. En 1997, la Asociación Americana de Diabetes<sup>19</sup> publicó los criterios actuales para el diagnóstico de glicemia alterada en ayuno (de 100 – 125,99 mg/dL)<sup>20</sup>, y de intolerancia a la glucosa (140 – 200 mg/dL en una prueba de tolerancia glucosada oral), y para DM con valores en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, valores al azar (en presencia de síntomas de diabetes) o posteriores a 2 horas en una prueba de tolerancia oral  $\geq 200$  mg/dL. En el MMSPS se encontró un total de 488 individuos con glicemia alterada en ayuno (21,9%), así como 142 individuos con DM2 (6,4%) (datos no publicados), cifras comparables con otros reportes a nivel mundial, la cual fue de 6,4% para el 2010<sup>21</sup>; **tabla 1**.

Si bien los valores se han mantenido en el tiempo, las teorías con respecto a la pérdida de la secreción bifásica de la insulina y su rol en la patogénesis han evolucionado. La célula beta se caracteriza por exhibir un patrón de secreción bifásica de insulina, característico de una célula neuroendocrina con capacidad de excitación<sup>22</sup>.

En este sentido, la célula beta es un sensor metabólico encargado de la secreción de insulina de acuerdo a niveles sanguíneos de glucosa, en la cual se acopla el sistema glucosensor GLUT2/ Glucocinasa<sup>23</sup> con modificaciones en el ratio ATP/ADP lo cual conduce al incremento de Ca<sup>++</sup> intracelular y la movilización de los gránulos de secreción de insulina<sup>24,25</sup>; **figura 1**. Ahora bien, el primer pico de secreción es fundamental para el traslado de GLUT4 hacia la membrana plasmática de adipocitos y músculo esquelético, detener la liberación de glucosa hepática (glucogenólisis y gluconeogénesis) y de ácidos grasos a partir de los depósitos abdominales (lipólisis), mientras que la segunda fase de secreción es esencial para la entrada de glucosa hacia músculo estriado esquelético y demás depósitos grasos<sup>26</sup>. En DM2 es común observar pérdida de la primera fase de secreción con alargamiento de la meseta en la segunda<sup>27,28</sup>, generando un ambiente de hiperglicemia e hiperinsulinemia el cual conduce a la génesis de depósitos ectópicos de grasa y defectos funcionales en hepatocito.

**Tabla 1. Prevalencia de Glicemia Alterada en ayuno según la ADA y Diabetes Mellitus tipo 2 en individuos adultos enrolados en el MMSPS, estado Zulia – 2012.**

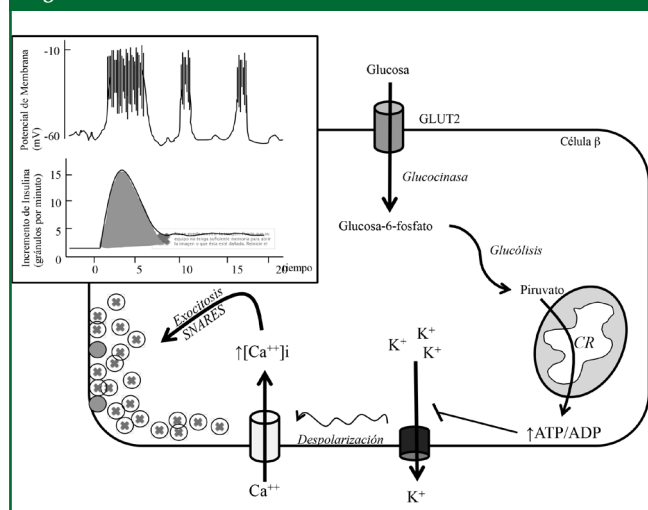
	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>GAA</b>						
<b>No</b>	938	80,1	804	75,9	1742	78,1
<b>Si</b>	233	19,9	255	24,1	488	21,9
<b>DM2</b>						
<b>No</b>	1098	93,8	990	93,5	2088	93,6
<b>Si</b>	73	6,2	69	6,5	142	6,4
<b>Total</b>	1171	100,0	1059	100,0	2230	100,0

**GAA= Glicemia Alterada en Ayuno según la ADA; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2**

No cabe duda que se requiere de un defecto en la secreción de insulina para observar la aparición y progresión de la hiperglicemia crónica y en consecuencia, de los síntomas de la diabetes; la controversia radica en que si es un problema de masa o de función. Peter Butler y su equipo han sido unos de los pioneros en defender la postura de un defecto de masa progresivo como el responsable de la progresión hacia DM. Para el 2003, el grupo reporta que la causa del defecto insulínico se debe a la pérdida de células beta principalmente mediado por apoptosis<sup>29</sup>, reproducible en modelos animales<sup>30</sup> y humanos hemipancreatectomizados<sup>31,32</sup> con resección quirúrgica del 50% del páncreas y la aparición de intolerancia a la glucosa. La principal causa propuesta para esta pérdida progresiva en este ensayo sobre apoptosis es la proteino-toxicidad del polipéptido amiloide del islote (IAPP)<sup>33</sup>. Según los hallazgos del equipo, ellos proponen que la historia natural de la DM puede ser evaluada en 3 fases<sup>34</sup>: a) pérdida de ~50% masa de células beta (en

DM1 debido a destrucción mediada por sistema inmune, y en DM2 principalmente por IAPP y glucolipotoxicidad); b) pérdida de la homeostasis de la glucosa a pesar de activarse mecanismos de compensación, asociado a insulinoresistencia hepática e hiperglicemia en ayuno; y c) efectos crónicos de la glucosa sobre tejidos periféricos. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la descripción de la modificación del volumen de célula beta en pacientes normales vs. Obesos no diabéticos, con intolerancia a la glucosa o con DM<sup>29</sup>. Butler y col. reportan que en pacientes normopeso hay una disminución entre 30%-60% del volumen de dicho grupo celular, pero que en obesos el comportamiento es diferente, observándose un incremento en el volumen de células beta, relacionado con hiperplasia compensadora en obesos no diabéticos, y valores intermedios para aquellos obesos con intolerancia, teniendo un porcentaje mayor que los obesos diabéticos, pero menos que aquellos no diabéticos<sup>29</sup>.

**Figura 1. Secreción de insulina**



Se observa el mecanismo de secreción de esta hormona en base a la función electrofisiológica de la célula beta. En el cuadrante superior se describe la primera (pico sombreado de gris) y la segunda (sombreado de rayas) fase de la secreción, acoplado a los picos de despolarización correspondiente. En el dibujo se diagraman los gránulos de secreción, donde los primeros en secretarse son los readily releasable pool los cuales se encuentran apocionadas en la membrana con los SNAREs ensamblados (~50-100 gránulos, grises), los gránulos anclados (~600 gránulos, trama cuadrada), y el pool de las casi-ancladas a 0,2 mm de la membrana (2000 gránulos, trama de rayas). Modificado de: Rorsman P. y Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. Diabetologia 2003;46:1029-45.

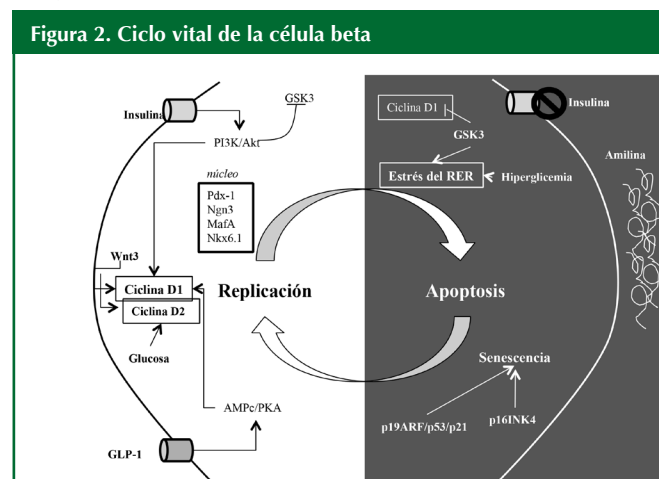
Si bien ésta corriente de pensamiento es importante y sustentada, no toda la comunidad científica está de acuerdo. Rahier y col.<sup>35</sup> reportan que sujetos obesos con diagnóstico reciente de DM tenían ~39% menos de masa de células beta, lo cual lo hace mucho menor que lo sugerido por Butler, lo cual sugiere que la disminución de la masa celular beta es una consecuencia de un defecto previo funcional, tal como lo reportan Hanley y col.<sup>36</sup> en su análisis de la plasticidad de la célula beta, sugiriendo un patrón de plasticidad íntimamente relacionado con

la capacidad secretora de la misma. Ferrannini<sup>37</sup> plantea que es la disfunción de la célula beta la que dirige la progresión de la enfermedad, dándole preponderancia a la hora de establecerse la hiperglicemia, los defectos de secreción de insulina y ella misma controlaría su capacidad de supervivencia; pero quizá lo más importante de esta propuesta es que se describe una posible área de reversibilidad y recuperación de la función de la célula beta, lo cual justifica el nombre de “atontamiento de la célula beta”. Incluso, Reaven<sup>38</sup> cuestiona la posibilidad de una inexorable pérdida de la masa de células beta en base a un problema de evaluación matemática. El investigador plantea que las mediciones de HOMA<sub>cell</sub> pueden ofrecer información errónea con respecto a la función de célula beta en pacientes DM2, ya que los valores de insulina plasmática basal no son realmente tan elevados como se pensaba, por lo que se corre el riesgo de tildar a un paciente como “insulino-insuficiente” en base al parámetro basal, cuando lo más probable es una hiperinsulinemia postprandial. Es por ello que en base a estas observaciones, la reversibilidad de la función de la célula beta puede verse desde 2 ópticas: la capacidad de regeneración numérica y secretora de la célula beta, y los modelos matemáticos disponibles para la medición de la misma.

### Masa Crítica

La capacidad de regeneración del páncreas, y en especial del Islote de Langerhans, ha sido motivo de extenso estudio. Meier y col.<sup>39</sup> reportan que la masa de las células beta se expande desde el período postnatal hasta la adultez aproximadamente siete veces el volumen original, lo cual sugiere capacidad de multiplicación mediante replicación según el estímulo al cual se está sometiendo, los cuales deben modular la expresión de ciclina D2 para lograr el paso desde el estado quiescente hacia el replicante en dicho grupo celular<sup>40</sup>. El ciclo vital de la célula beta es ciertamente peculiar<sup>41,42</sup>, caracterizado por una tasa de recambio lenta en modelos merinos, con 1 de aproximadamente 1400 células beta que se replica al día, demostrando ser tener una baja tasa de replicación<sup>43</sup>; **figura 2**. Manesso y col.<sup>44</sup> sugieren que el recambio de células beta en la adultez depende en un 80% de otras fuentes tisulares de células beta (*other sources of -cells*; OSB), como por ejemplo un pool de células madre pancreáticas, transdiferenciación de células acinares o ductales, y desdiferenciación/rediferenciación de células beta. De hecho, se ha postulado que las células beta *de novo* son más susceptibles a estímulos apoptóticos, ya sean inflamatorios o tóxicos<sup>45-47</sup>, por lo que la capacidad de regeneración en DM1 o DM2 puede verse severamente comprometida debido a fenómenos relacionados con estrés del retículo endoplásmico o mediado por óxido nítrico<sup>48</sup>,

al punto de desarrollarse la enfermedad<sup>45-47</sup>. De hecho, se ha planteado que en paciente con DM1 que mantienen niveles bajos pero detectables de insulina, presentan una población de células beta capaces de renovación continua (*stemness*) a pesar de una destrucción autoinmune sempiterna<sup>49</sup>. Si tenemos en cuenta los nuevos avances en tecnología de células madres, la DM es una de las enfermedades que más se beneficiaría en su aplicación. En este sentido, Bermúdez y col.<sup>50</sup> publican una revisión de las nuevas opciones terapéuticas de células madres para DM1 en 2002, donde para el momento las dificultades técnicas se basaban en el origen de la célula de origen y la coordinación de la trans/diferenciación hacia un célula beta madura (sensor metabólico e insulino secretante); **figura 2**. El análisis de los factores de transcripción necesarios para adquirir un perfil maduro y su mantenimiento ha permitido el control de OSB para la aplicación en DM, como por ejemplo la expresión de *PDX1*, *NGN3*, *NKX6.1*, *LRP11*, *SCL30A8* y *GLUT2* como marcadores de linaje endocrino – insulino secretor<sup>51-54</sup>.



De acuerdo a la edad y los factores externos, la célula beta presenta períodos de expansión como en el período postnatal, pubertad, embarazo y en obesos no diabéticos; mientras que la disminución de la masa ocurre en DM2, DM1, y LADA. Los mecanismos de replicación más importantes incluyen la activación de Ciclina D1 por parte de PI3K/Akt (insulina) y PKA (GLP-1). La glucosa en concentraciones normales induce la expresión de Ciclina D2, pero esta tiene una capacidad replicativa menor que D1. Los factores de transcripción más importantes en el fenotipo secretor incluyen Pdx-1, neurogenina 3, MafA y Nkx6.1. Los fenómenos de muerte se acompañan principalmente de los efectos del estrés del RER, la toxicidad de la amilina (péptido amiloide), y la inducción de la senescencia gracias a la inhibición de Ciclina D1 por parte de p16 y a la salida del ciclo celular gracias a p21. Fuentes: Ying L et al. Regulation of beta cell replication, *Molecular Cellular Endocrinology* 2009;297:18-27; Collombat P et al. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:838-44; Ginasekaran U et al. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging* 2011;3:565-75.

La recuperación de la capacidad secretora, o la salida del atontamiento, es un concepto que se enfrenta a más de 50 años de trabajos que sugieren que el problema es de masa/volumen no de función; sin embargo recientes estudios apuntan en otra dirección. Varios ensayos han sido basados en la premisa que una intervención temprana permite la recuperación de la célula beta, tanto en su función y en una fase tardía inclusive en masa. Quizá el



punto clave es en qué punto intervenir, si en fase prediabetes/intolerancia a la glucosa, en pacientes de alto riesgo sin intolerancia, o en aquellos pacientes debutantes de DM2. Otro elemento a considerar es la agresividad del tratamiento, y en que blancos terapéuticos tisulares se apoyará: secretagogos o insulino-sensibilizantes. Con respecto a la primera parte, las tiazolidinedionas (TZD), metformina y análogos de GLP1 (Proteína Semejante a Glucagón-1) han sido implicadas tanto en la recuperación de la función como en la regeneración de la masa crítica funcional.

El estudio TRIPOD (TRoglitazone In Prevention Of Diabetes)<sup>55</sup> y PIPOD (Pioglitazone In the Prevention Of Diabetes)<sup>56</sup> demostraron preservación de la función de célula beta con mejoría de la sensibilidad a la insulina en mujeres con antecedente de DMG. En DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)<sup>57</sup> reporta que si bien la rosiglitazone disminuye la tasa de progresión hacia DM2, se correlaciona con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, hallazgos corroborados en ACT NOW (ACTos Now for the prevention of diabetes)<sup>58</sup> en el cual se encontró una reducción de la conversión de individuos intolerante a la glucosa hacia DM2 pero un 72% de los sujetos presentaron aumento de peso y edema, lo cual exacerba cualquier condición hemodinámica de base como hipertensión rebelde a tratamiento y defectos en la fracción de eyección. Bermúdez y col.<sup>59</sup> explican detalladamente la controversia entre pioglitazona, rosiglitazona y su relación con insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utiliza junto a insulina. Quizá un aspecto interesante en el tratamiento con TZDs es su capacidad para inducir la expresión de adiponectina y con ella la activación de AMPK (Proteína Cinasa Activada por AMP). AMPK es una molécula ideal como blanco farmacológico debido a sus efectos pleiotrópicos incluyendo el control central de la saciedad a nivel hipotalámico<sup>60</sup>.

Metformina, la biguanida prototipo, es otra herramienta de preservación de función insulino-secretora, básicamente mediante su utilización de la vía de AMPK<sup>51</sup>. El DPP (Diabetes Prevention Program)<sup>61</sup> reportó una reducción de conversión hacia DM2 en un 31%, pero no fue mayor que la aplicación de programas de modificación del estilo de vida y ejercicio, beneficios que perduran hasta unos 10 años posterior al inicio de la intervención<sup>62</sup>; aunque se considera que las modificaciones del estilo de vida son más costosas en el curso de los 10 años (\$29.164 vs, \$27.915)<sup>63</sup>. Quizá uno de los elementos más importantes observados en el papel de la Metformina en la pérdida de peso y su consecuente prevención de diabetes está en el apego al tratamiento y el cumplimiento del esquema de dosificación, el cual se ha com-

probado depende directamente a la adherencia al mismo ( $p < 0.001$ )<sup>64</sup>, con efectos que también se observan a 10 años de tratamiento<sup>64</sup>. Finalmente los análogos de GLP-1, como Liraglutide o Lixisenatide, han demostrado proteger a las células beta de estímulos apoptóticos como derivados por citocinas o ácidos grasos en un ~60%<sup>65,66</sup>, mejorar los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes con pobre control metabólico con metformina<sup>67</sup>, incrementar la producción de ATP de la célula beta mejorando su capacidad secretora<sup>68</sup>, disminuir de la ingesta de líquido<sup>69</sup>, e incrementar la masa de células beta<sup>70,71</sup>.

Todas las drogas antes mencionadas ofrecen amplios e importantes beneficios para la mejoría de la función insulino-secretora de la célula beta, es poco probable que una sola de ellas sea la solución para tal heterogénea enfermedad<sup>72</sup>. Si bien, como lo demostró el DPP, modificaciones en el estilo de vida previenen la conversión de intolerancia a la glucosa hacia DM2, aproximadamente la mitad de éstos sujetos son progresores. Es por ello que en nuestra experiencia debe haber una modificación del estilo de vida con una asociada apropiada terapia farmacológica para obtener una intervención oportuna y efectiva del paciente. Bermúdez y col.<sup>73</sup> reportan que utilizando metformina 1.500 gramos diarios con dosis bajas de glimepirida (0.5 mgs una vez al día) acompañado de un régimen alimenticio de acuerdo al consenso de la ADA y actividad física son suficientes para alcanzar control metabólico demostrado por mejoría de los índices de  $HOMA_{IR}$  (Homeostasis Model Assessment) en un 65,3% y  $HOMA_{-cell}$  en un 164,5%, lo cual sugiere varios mecanismos de salvamento que discutiremos a continuación. Por otro lado, en el estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial)<sup>74</sup> reporta los efectos de rosiglitazona, metformina y glyburide (glibenclamida) como monoterapias con respecto a la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma. Este estudio evidenció que si bien rosiglitazona obtuvo los mejores resultados, glyburide mostró datos especialmente interesantes, ya que en el grupo de fracaso a 4 años de tratamiento se observó que aquellos con tratados con glibenclamida presentaron mayores índices insulinogénicos al principio del tratamiento pero también se encontró una pérdida progresiva de la secreción de insulina basal (ver figuras 3 y 4 en la publicación de Kahn y col.<sup>74</sup>), lo cual refleja una pérdida de la capacidad secretora de la célula beta. Ahora bien, la glibenclamida ha sido relacionada con empeoramiento de la apoptosis en la célula beta<sup>75,76</sup>, debido a aceleración de estrés del retículo endoplásmico<sup>77,78</sup>; inclusive se ha reportado incremento del estrés nitrosativo a nivel miocárdico<sup>79</sup> y aumento del riesgo de mortalidad de origen cardiovascular durante tratamiento con éste fármaco<sup>80</sup>. Por el contrario, glimepiride se ha comportado como una droga mucho más noble, ya que

mejora tanto la primera como la segunda fase de secreción de insulina<sup>81</sup>, incrementa la partición de glucosa en los tejidos periféricos mientras disminuye la producción endógena de la misma<sup>82</sup>, induce la actividad de la Óxido Nítrico Sintasa endotelial con la inducción de la síntesis de óxido nítrico<sup>83</sup>, y otras propiedades insulino-miméticas<sup>84</sup> como la estimulación de la movilización de GLUT4 y GLUT1, activación de Akt y fosfatasa con menores riesgos a nivel cardiovascular debido a su selectividad por  $K_{ATP}$  pancreático.

Debido a estas diferencias funcionales y farmacocinéticas (como menor afinidad por el receptor pero mayor capacidad de reducción de glucosa plasmática debido a una mayor actividad insulino-secretora-independiente), se decide utilizar glimepiride en el estudio del 2007<sup>73</sup>. El uso de una dosis baja de esta droga permite mantener efectos insulino-secretorios primordialmente los cuales no llegan a ejercer efectos deletéreos<sup>85</sup>, en combinación con una droga insulino-sensibilizante como la metformina. Estos resultados prometedores han sido observados en otros ensayos<sup>86,87</sup> como el de González-Ortiz y col.<sup>88</sup> en el cual se utilizó glimepiride 1mg/metformina 500mgs diarios vs. glibenclamida 5mg/metformina 500mgs diarios, y reportaron una mejoría en el control glicémico con el primer dúo de fármacos en contraposición con el uso de glibenclamida-metformina.

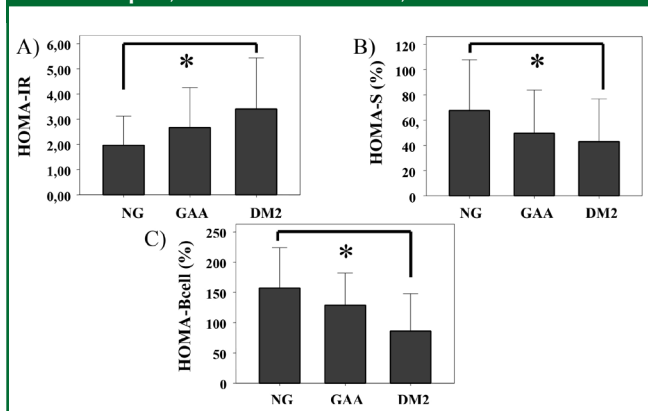
### Modelo matemático

De los modelos matemáticos diseñados para la evaluación de la sensibilidad a la insulina<sup>89,90</sup>, el HOMA propuesto por Matthews y col. en 1985<sup>91</sup>, en la cual se toman en cuenta dos variables: glucosa e insulina plasmática y que luego de analizar las bondades del modelo<sup>92</sup> y la "simpleza" de sus fórmulas ( $[HOMA_{cell}: 20 \times Insulina_{ayuno} / Glucosa_{ayuno} - 3.5]$  y  $HOMA_{IR}: Insulina_{ayuno} \times Glucosa_{ayuno} / 22,5]$ ), nos dispusimos a realizar un estudio piloto con 25 pacientes diabéticos y 25 pacientes controles y evaluar la función pancreática aplicando estas dos fórmulas<sup>93</sup>, reportando diferencias significativas en  $HOMA_{IR}$  entre ambos grupos ( $8,64 \pm 1,39$  vs  $3,65 \pm 0,21$ ), al igual que en la función secretora con  $HOMA_{cell}$  ( $269,68 \pm 10,98$  vs  $59,73 \pm 9,92$ ). Tomando en cuenta estos valores preliminares, durante la realización del MMSPS obtuvimos los siguientes resultados, graficados en la **figura 3**.

Utilizando los mismos grupos y valores, se realizó una correlación entre el  $HOMA_{IR}$  y el  $HOMA_{cell}$  en los individuos con NG, GAA y DM, lo cual se evalúa tanto la insulinoresistencia y la función pancreática en presencia de la misma, presentado en la **figura 4**. Se encontró una correlación de Pearson fuertemente positiva en los individuos con NG ( $r=0,849$ ;  $p<0,0001$ ); en los individuos con GAA ( $r=0,940$ ;  $p<0,0001$ ); sin embargo en los individuos

con DM se encontró una correlación débilmente positiva ( $r=0,336$ ;  $p<0,001$ ). Este comportamiento nos sugiere como en los individuos con NG e incluso con GAA presentan una buena respuesta por parte del páncreas al aumento de la resistencia de la insulina, sin embargo en los individuos con DM su páncreas responde de una manera disfuncional por lo que no se observa una tendencia de aumentar su mayor funcionalismo ante un aumento del  $HOMA_{IR}$ , hecho que sugiere una pérdida crónica de la función pancreática normal. Claro está, como muestra la gráfica, la plasticidad de la célula beta no solo depende de factores hereditarios mendelianos o epigenéticos, también depende de factores ambientales, estilo de vida y condiciones inmunológicas asociadas<sup>16-18</sup>.

**Figura 3. Comportamiento del HOMA<sub>IR</sub>, HOMA-S y HOMA-b-cell en individuos normoglicémicos, con glicemia alterada en ayuno y diabéticos tipo 2, enrolados en el MMSPS, estado Zulia – 2012.**



NG=Normoglicemia; GAA=Glicemia Alterada en Ayuno; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2

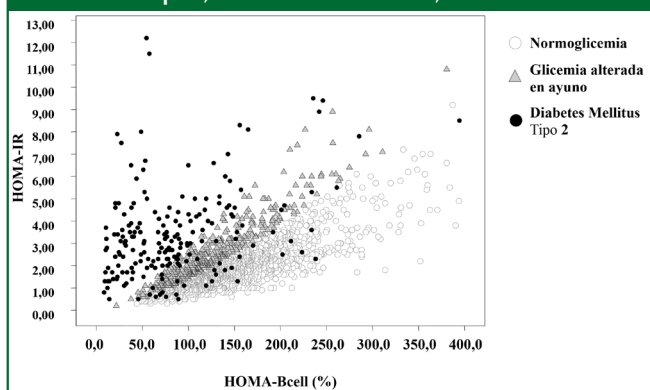
\* ANOVA de un factor; Diferencias estadísticamente significativas,  $p<0,005$

Se dividió a la muestra ( $n=2.230$ ) en 3 grandes grupos: Normoglicémicos (NG), con glicemia alterada en ayuno (GAA) y con antecedente personal de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), en los cuales se evaluó el comportamiento de la resistencia a la insulina por  $HOMA_{IR}$ ,  $HOMA-S$  y el funcionalismo pancreático ( $HOMA_{B-cell}$ ). En el gráfico se puede observar como en los individuos NG presentan un  $HOMA_{IR}$  más bajo con respecto a los individuos con GAA y DM (panel A), así mismo tanto el  $HOMA-S$  como el  $HOMA_{B-cell}$  disminuye con en los individuos con DM lo cual habla de la disfunción en la secreción pancreática progresiva (panel B y C).

Por esta razón, varios grupos de investigación proponen la existencia de varios "fenotipos metabólicos"<sup>94,95</sup> con respecto a los valores de HOMA, y la paradoja de sus presentaciones clínicas solo ayuda a incrementar la complicación de su patogénesis. Utilizando nuestra data, la **figura 5** presenta la frecuencia de los fenotipos según la presencia o no de desórdenes metabólicos que usualmente se observan en el individuos obeso y/o diabético: 1) individuos Delgados metabólicamente sanos, 2) Individuos Delgados metabólicamente Enfermos, 3) Individuos con sobrepeso Metabólicamente Sanos, 4) Individuos con Sobrepeso metabólicamente Enfermos, 5) Individuos Obesos Metabólicamente Sanos y 6) Individuos Obesos metabólicamente Enfermos. Las implicaciones

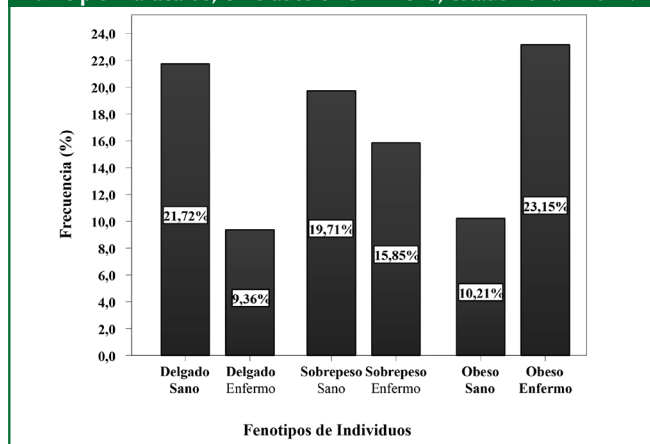
indican que hay mayor riesgo para desarrollo de DM2 por los Delgados Sanos comparados con sus homólogos normales, mientras que los Obesos Sanos tienen menor riesgo de conversión en comparación con Obesos insulinoresistentes<sup>96</sup>. Por otro lado, se ha comprobado que los individuos Delgados metabólicamente Enfermos presentan defectos en el primer pico de secreción de insulina, asociado con un perfil de riesgo mayor en comparación a sus contrapartes normales<sup>97</sup>. Además, se evidencia una menor capacidad de secreción insulínica con respecto a las necesidades periféricas, y no depende del grado de adiposidad del paciente, por lo que la obesidad como entidad independiente puede no ser un modulador directo de la función de la célula beta, ampliando el panorama de implicados en la patogenia de la DM<sup>97</sup>.

**Figura 4. Correlación de los valores de HOMA-IR y HOMA-b-cell en individuos normoglicémicos, con glicemia alterada en ayuno y diabetes mellitus tipo 2, enrolados en el MMSPS, estado Zulia – 2012.**



Como puede observarse, existe una correlación entre la pérdida de la capacidad secretora y el incremento de la insulinoresistencia (puntos negros). Mientras, que en aquellos con normoglicemia parece observarse un comportamiento compensador, donde a pesar de alcanzar valores de 300% mantienen niveles de HOMA-IR de casi 2. Este tipo de plasticidad de la célula beta y su expresión clínica hace difícil la estandarización de un tratamiento para todos los pacientes, ya que esta condición no progresora (o por lo menos tener las condiciones pancreáticas de soportar por mayor tiempo un insulto hiperglicémico constante) dependen de factores genéticos mendelianos, epigenéticos, condiciones ambientales y condiciones particulares como peso y estilos de vida

**Figura 5. Distintos fenotipos metabólicos de los individuos adultos del municipio Maracaibo, enrolados en el MMSPS, estado Zulia – 2012.**



Para establecer distintos fenotipos metabólicos en los individuos adultos del municipio Maracaibo, se tomó en consideración que un individuo sano es aquel que carece de Insulinoresistencia (HOMA-IR <2,00) y que un individuo enfermo es aquel que la presenta (HOMA-IR ≥2,00).

## Ambiente Prenatal

La evidencia expuesta durante este apartado hace referencia principalmente a inyecciones epigenéticas perislotos durante a vida post-natal, pero estos eventos no son los únicos que pueden influir en la consolidación de una masa crítica de células beta. Barker y col. han sido pioneros en el planteamiento de la reprogramación intrauterina y su rol en el desarrollo de las enfermedades del adulto como aterosclerosis, hipertensión y DM2<sup>98</sup>. Ellos propusieron la teoría del Fenotipo Ahorrador, en el cual la restricción nutricional fetal, hipoxia y otros factores maternos contribuyen al crecimiento restringido del feto, el cual cursa con disminución de la masa de células beta, alteraciones en el eje Hipotálamo/Pituitaria/Adrenal, ejes neuroendocrinos para el control del hambre y saciedad, cambios en el número glomerular renal y defectos funcionales musculares esqueléticos, los cuales predisponen al feto a obesidad, disminución de la sensibilidad a la insulina, hipertensión y enfermedad renal<sup>99,100</sup>. Bush y col.<sup>101</sup> reportaron que madres con hiperglicemia durante el embarazo tienen hijos con menor sensibilidad a la insulina y disminución de la función de la célula beta. De hecho, se ha comprobado que los fetos de madres hiperglicémicas o expuestos a cortisol, tienen un desarrollo acelerado de las células betas, el cual no está acorde con el desarrollo de las células alfa; este crecimiento acelera la maduración de la masa de célula beta contribuyendo con el fracaso de la función de la masa crítica<sup>102</sup>. Malnutrición materna, especialmente hipoprotéica, se asocia a disminución del número de células beta ya que se observan más susceptibles a la muerte por estrés oxidativo, predisponiendo a los fetos a DM<sup>103,104</sup>. Evidentemente, si los fetos con crecimiento intrauterino restringido presentan una reprogramación intrauterina hacia DM, no es de extrañar que los fetos macrosómicos también estén en riesgo de desarrollar obesidad y DM2 en la etapa post-natal. El incremento de los depósitos grasos eutópicos y ectópicos fetales durante el embarazo se corresponden con la teratogénesis por combustible planteado por Pedersen<sup>105</sup>, en la cual la hiperglicemia materna se asocia a hiperinsulinemia fetal y su consecuente sobrecrecimiento somático, teoría que ha sido comprobada en el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), en el cual se comprueba la asociación de recién nacido con peso >90th percentil con intolerancia a la glucosa y obesidad materna<sup>106</sup>. Los términos de reprogramación intrauterina o fetal han sido paulatinamente cambiados por el término *memoria metabólica*<sup>107</sup> en el cual el ambiente materno induce una hiperplasia del islote con su consecuente hiperinsulinemia fetal e incremento de la farnesilación de Ras<sup>108</sup> representan los principales mecanismos de hipertrofia somática fetal, junto con la



reseteo de los sistemas del control de la saciedad y hambre a nivel hipotalámico<sup>109</sup>.

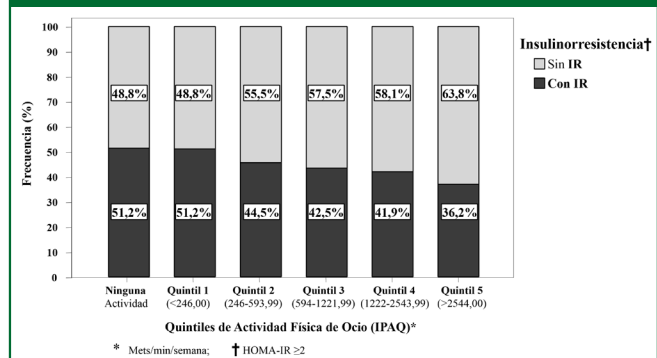
### La comunidad del anillo y la importancia del clúster de riesgo

Como ya hemos descrito en el apartado anterior, dentro de la historia natural de la DM es necesario un defecto contundente y sostenido de la secreción de insulina. Sin embargo no es la única pieza del rompecabezas. Bermúdez y col.<sup>110</sup> realizaron un análisis abarcando los efectos del sedentarismo, actividad física, obesidad y el control glicémico relacionado con el desarrollo de DM2. Básicamente se hace una correlación entre los defectos funcionales del miocito debido a cambios en la capacidad oxidativa del músculo, insulinoresistencia, incremento de la producción de ceramidas y acumulación de grasa intramiocitaria; mientras que el adipocito utiliza su plasticidad para tratar de compensar por los efectos de compresión e hipoxia en los panículos adiposos. El adipocito enfermo se caracteriza por ser hipertrófico, hipóxico e inflamatorio, con un perfil de secreción de citocínica semejante al de un macrófago tipo M1: TNF-, IL-6, proteína C-reactiva, resistina e IL-1. El defecto funcional de estos grupos tisulares afecta profundamente la capacidad de tamponar la hiperglicemia, ya que progresivamente cada uno de ellos dejará de utilizar la glucosa debido a insulinoresistencia y se convertirán en oxidadores de ácidos grasos, dando paso a los famosos Ciclos de Randle<sup>111</sup> y de Shulman<sup>112</sup>, los cuales dan paso a los fenómenos de glucolipototoxicidad.

La actividad física es uno de los pilares terapéuticos en el manejo de obesidad, DM2, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y relativamente cualquier aflicción que comprometa el metabolismo de macromoléculas. Claramente la ausencia de actividad física, o sedentarismo, se ha convertido entonces en un gigante silencioso detrás de la epidemia de obesidad tanto infantil<sup>113,114</sup> como adulta<sup>115,116</sup>. En nuestra muestra, se analizó la actividad física y su correlación con insulinoresistencia, mostrando que la población de Maracaibo es altamente sedentaria con un 59,06% de los individuos reportando ningún tipo de actividad física en su tiempo de ocio, acompañado de un 33,3% de obesidad y 34,8% de sobrepeso (manuscrito aprobado, *en prensa*). Se ha comprobado que la única forma de actividad física que ofrece un perfil cardioprotector es la actividad realizada durante el tiempo de ocio<sup>117,118</sup>, la cual debe ser planificada, realizada de forma constante y ser de forma moderada ó intensamente vigorosa, consumiendo como mínimo 3.000 MET/min/semana<sup>119</sup>. Si analizamos la población según la actividad física en tiempo de ocio a través del IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) e insulinoresistencia (**figura 6**), observamos que aquellos con algún

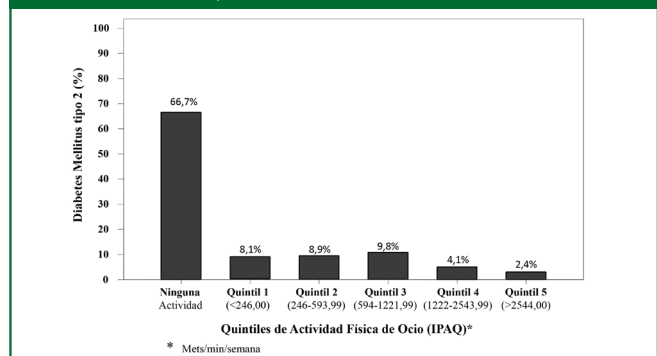
grado de insulinoresistencia (51,2%) no realizan ningún tipo de actividad física, mientras que aquellos que realizan actividad física de alto nivel (consumiendo más de 2500 MET/min/semana) presentan 36,2% de insulinoresistencia vs. 63,8% sin ésta condición. Con respecto a la prevalencia de actividad física en aquellos grupos con DM2, observamos que 66,7% de los DM2 no realizan ningún tipo de actividad física, y de hecho, aquellos que cumplen con niveles cardioprotectores abarcan sólo un 2,4% de la muestra; **figura 7**.

**Figura 6. Frecuencia de Insulinoresistencia según la actividad física de Ocio (IPAQ) distribuida en quintiles en individuos adultos enrolados en MMSPS, Estado Zulia – 2012.**



Se determinó la resistencia a la insulina a través del HOMA-IR en donde un valor igual o superior a 2,00 indica Insulinoresistencia, se estudió la frecuencia de la misma según los distintos grados de actividad física (quintiles de actividad física de ocio) y pudo observarse que a medida que aumenta la actividad física se observa menor resistencia a la insulina, con una fuerte asociación entre estas de  $\chi^2=19,831$ ;  $p<0,0001$ .

**Figura 7. Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 según actividad física de Ocio (IPAQ) distribuida en quintiles en individuos adultos enrolados en MMSPS, estado Zulia – 2012.**



Se evaluó la prevalencia de DM2 según la actividad física, para este análisis se tomó en consideración a la actividad física de ocio (dividida en quintiles), ya que se ha demostrado que es la que ofrece protección cardiovascular (referencia). En este gráfico se muestra que la mayor prevalencia de diabetes se encuentra en los individuos que no realizan ningún grado de este tipo de actividad física, en contraparte la menor prevalencia se encuentra en los quintiles superiores. Se evidenció una fuerte relación entre la actividad física y la diabetes Mellitus ( $\chi^2=15,933$ ;  $p=0,007$ ).

Existen otros factores de riesgo considerados como los clásicos para DM como los componentes del SM: obesidad abdominal, hipertensión, inflamación crónica subaguda, y estado de hipercoagulabilidad. Éste clúster permite la predicción de riesgo para diabetes, como lo reporta Lorenzo y col.<sup>120</sup>, Rosella y col.<sup>121</sup>, Gautier y col.<sup>122</sup>



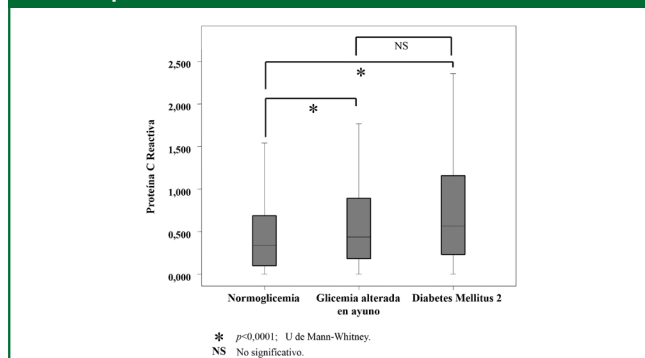
y Ford y col.<sup>123</sup>, y cientos de publicaciones a lo largo de más de 20 años de planteamiento de los primeros criterios. A esto podemos agregarle la influencia étnica como lo describen Rojas y col.<sup>124</sup> y factores inmunológicos los cuales puedan actuar como vías de amplificación de destrucción de la masa crítica.

Los grupos raciales o minoritarios se caracterizan por una serie de peculiaridades en las presentaciones clínicas como lo describiremos a continuación, pero son acompañados por una serie de factores sociales que impide el acceso apropiado a los centros de salud, a la adquisición de medicamentos para el tratamiento apropiado, condiciones de vivienda e ingresos per cápita, los cuales solo ayudan a agravar el progreso de la enfermedad<sup>125</sup>. Los pacientes Afro-descendientes son conocidos por insulinoresistencia temprana<sup>126</sup> con disminución del metabolismo basal<sup>127</sup>, y por contar con la mayor incidencia de DM2-propensa a cetosis (*ketone prone*)<sup>128</sup>. Este tipo de DM se caracteriza por defectos en la secreción de insulina e insulinoresistencia hepática, adipocitaria y esquelética, acompañado de HLA de susceptibilidad observados en DM1, lo que sugiere ser una forma intermedia entre las formas más comunes de DM [129]. Los Asiáticos tienen una alta tendencia hacia la DM, asociado a mayor grasa visceral (a pesar de ser individuos sanos), niveles menores de HDL, hiperglicemia, insulinoresistencia e hipercolesterolemia<sup>130</sup>. La población Hispana con su interesante *background* genético, es uno de los grupos con mayor riesgo para DM2, debido a una alta incidencia de obesidad a edades tempranas, sedentarismo, polimorfismos de receptores 3<sup>131</sup>, enzima ramificadora de glucógeno y oxidasa de aciles CoA de cadena ramificada<sup>132</sup>, proteína de unión a ácidos grasos<sup>133</sup>, proteína de unión al factor de crecimiento semejante a insulina 2<sup>134</sup>, y sintasa de óxido nítrico<sup>135</sup>. Finalmente, los Amerindios están sujetos a constantes cambios en su estilo de vida debido a la occidentalización de sus asentamientos, lo cual los pone a riesgo de sedentarismo, transición nutricional, obesidad, DM y enfermedad cardiovascular<sup>136,137</sup>.

Con respecto a los factores inmunológicos asociados con DM2, el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities study*) reportó que la inflamación de bajo grado predice la aparición de DM2<sup>138</sup>, especialmente la Proteína C Reactiva (PCR). Ésta molécula es una proteína pentamérica en forma de disco anular la cual se une a la fosfocolina de la superficie de células moribundas para activar la cascada de complemento<sup>139</sup>. Ramírez-Velázquez y col.<sup>140</sup> reportaron que los valores de PCR de alta sensibilidad es una herramienta valiosa a la hora de determinar procesos inmunológicos y no inmunológicos. Existen diferencias étnicas en las concentraciones de la misma<sup>141</sup>, siendo las mujeres Afroamericanas las que

tienen mayores valores (3,2 mg/dL), seguido de mujeres Hispánicas con 2,3 mg/dL y Caucásicas con 1,5 mg/dL. Si bien hay controversia con respecto al papel de PCR como predictor de DM2<sup>142</sup>, otros estudios avala su papel en el pronóstico de pacientes con Síndrome Metabólico<sup>143</sup>, en incluso es utilizado como marcador de inflamación y recuperación de función de célula en el estudio DIATOR (*Diabetes and Atorvastatin*)<sup>144</sup>. Finalmente, su asociación con el riesgo a eventos cardiovasculares ha sido demostrada a lo largo de los años<sup>142,145,146</sup>, siendo necesaria la incorporación de factores de riesgos inmunológicos para la predicción certera de un evento coronario<sup>147</sup>. En el MMSPS, se evaluaron los niveles de PCR en individuos normoglicémicos, con glicemia alterada en ayuno y con DM2 (**figura 8**) revelando diferencias significativas entre normoglicémicos y los demás grupos, pero no entre aquellos con intolerancia y DM2. Estos resultados están en acuerdo con resultados previos que establecen que la inflamación crónica subaguda aparece en las primeras fases del deterioro del metabolismo de carbohidratos<sup>148,149</sup>, por lo que los niveles se mantienen elevados en ambas fases y mientras se añaden trastornos metabólicos los niveles aumentarán de forma lineal<sup>150</sup>.

**Figura 8. Comportamiento de la Proteína C Reactiva en individuos normoglicémicos, con glicemia alterada en ayuno y con diabetes mellitus tipo 2, enrolados en MMSPS, estado Zulia – 2012 .**



Utilizando la herramienta de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad se obtuvieron los presentes datos, observándose signos de inflamación subaguda en pacientes con clínica de prediabetes, como lo es la glicemia basal alterada. La progresión de variables biológicas a siguen un comportamiento lineal, donde a medida que los trastornos metabólicos se agrupan, ciertos valores aumentan en el tiempo, como ocurre con la PCR.

Finalmente, debemos resaltar un poco el papel de una las formas menos comunes de DM, como lo es la Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA)<sup>151</sup>, Diabetes Autoinmune del Adulto (ADA)<sup>152</sup>, o Diabetes Autoinmune del Adulto con Progresión lenta hacia Falla de célula (ADASP)<sup>153</sup>. Este tipo de DM se caracteriza por la superposición de características tanto de DM1 como de DM2, por lo cual se considera una “mezcla de ambas diabetes”<sup>154</sup>. Esta trasposición se caracteriza la presencia de características de DM1 (HLA, *INS*, *VNTR* y *PTPN22*) y DM2 (*TCF7L2*), por lo que hace un poco paradójico y

difícil la clasificación y diseño de criterios diagnósticos para poder separar la DM1 del adulto<sup>155</sup>, DM2 y LADA. De hecho, se considera que LADA forma parte del espectro de la diabetes autoinmune del adulto, el cual incluye a la DM1 del adulto, LADA y el paciente obeso fenotípicamente DM2 con anticuerpos positivos<sup>156</sup>. Dentro de las principales diferencias (quizá la más objetiva) entre LADA y DM1<sup>157-159</sup>: edad de aparición (usualmente  $\geq 30$  años), positividad para autoanticuerpos anti-isletos (GAD, IAA, IA2 e insulina), y requerimiento de insulina aproximadamente después de 6 meses de diagnóstico (sugiriendo deterioro progresivo y lento de la función de célula  $\beta$ ). La aplicación de Índice de Masa Corporal (IMC) como ha sido motivo de controversia, ya que usualmente son delgados al momento del diagnóstico<sup>160</sup>, pero en poblaciones europeas la mayoría de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad<sup>161</sup>. Bermúdez y col.<sup>162</sup> reportaron un caso de LADA en la ciudad de Maracaibo, caracterizado por hiperglicemia pobremente controlada con sulfonilureas de aproximadamente 6 meses, pérdida de peso, antecedentes de enfermedad autoinmune, normopeso y anticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2 positivos, diagnosticándose como LADA e instaurando tratamiento con insulina.

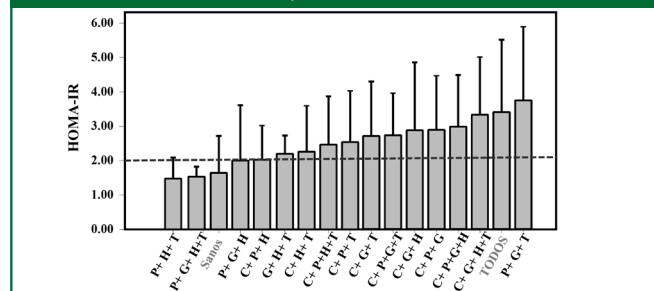
## Conclusiones

La historia natural de la DM puede compararse con la tragedia griega del guerrero Aquiles, el cual se caracteriza como el héroe del duelo y la gloria, quien a pesar de ser invulnerable en todo su cuerpo, tenía un punto débil: el talón. Los seres humanos tenemos un sistema de variables que nos permite amoldarnos a un número de situaciones nocivas favorables, permitiendo el equilibrio reproductivo, termodinámico, bioenergético, de información, y de señalización necesarios para la supervivencia. Sin embargo, todos tenemos un “talón de Aquiles”: polimorfismos predisponentes, sedentarismo, bajo peso al nacer, raza, gustos gastronómicos poco nutritivos, hábito tabáquico, alcohol, entre otros. El problema no radica en tener un talón, el problema subyace cuando las debilidades se acumulan y forman un clúster patogénico el cual al cruzar la delgada línea, no tienen punto de retorno. Lo particular de la DM es que si bien hay factores de riesgo comunes, no podemos encasillar ni manejar a los pacientes de la misma forma.

El advenimiento de nuevas técnicas de biología molecular, estudios a gran escala tanto prospectivos como retrospectivos, y la profundización de la fisiología del páncreas han permitido la ampliación – y complicación

– del panorama de la DM. En nuestra opinión, la diabetes es un espectro en el cual a medida que los clústers se acumulan el fenotipo puede variar tanto en progresión, complicaciones y susceptibilidad a tratamiento. En vista de ello, se realizó una correlación entre  $HOMA_{IR}$  y el clúster de criterios para SM<sup>163</sup> (figura 9), en la cual se observó que aquellos pacientes con presión arterial elevada, glicemia alterada en ayunas, HDL-c bajas y triacilglicéridos elevados ó aquellos con presión arterial elevada, HDL-c bajas y triacilglicéridos elevadas presentaban un  $HOMA_{IR}$  menor a 2.00, más el riesgo de muerte era comparable a aquel que presentaba los 5 factores; inclusive el promedio  $HOMA_{IR}$  de los 2 grupos anteriormente mencionados eran menores que el grupo de los sanos. El  $HOMA_{IR}$  comienza a aumentar progresivamente por encima de 2.00, sin embargo se puede observar que el promedio más elevado lo presentan aquellos con presión arterial elevada, glicemia alterada en ayuno y triacilglicéridos elevados. Estos datos sugieren que cuando se agrega obesidad a la ecuación la insulinoresistencia predomina en músculo esquelético, mientras que en el clúster sin obesidad pero con  $HOMA_{IR}$  más elevado el órgano blanco sería el hígado.

Figura 9. Comportamiento de  $HOMA_{IR}$  según las combinaciones de criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico, en individuos adultos enrolados en MMSPS, estado Zulia – 2012.



Combinaciones de criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico  
 P= Presión arterial Elevada  
 H= HDL-c Bajas  
 T= TGLs Elevados  
 G= Glicemia en ayunas Elevada  
 C= Circunferencia Abdominal Elevada

En esta gráfica se observa los valores de  $HOMA_{IR}$  de acuerdo a la agrupación de criterios para SM. C, circunferencia abdominal elevada; G, glicemia en ayunas alterada, H, HDL-c bajas; P, presión arterial elevada; T, triacilglicéridos elevados.

Ésta insulinoresistencia selectiva modifica el panorama terapéutico, ya que el enfoque se modificaría en base a la fisiología de los blancos terapéuticos. Por ejemplo, aquellos pacientes con obesidad se beneficiarían inmensamente con un régimen de actividad aeróbica<sup>60</sup>, dieta, y medicamentos como metformina, e inclusive glimepiride en ciertos casos. Mientras que aquellos sin obesidad plantean una interrogante, ya que la adiposidad evaluada por IMC no se manifiesta como patológica, pero usualmente estos pacientes tienen un incremento en la grasa visceral. Este clúster se asocia primordialmente

con insulinoresistencia hepática, esteatosis hepática y acumulación ectópica de grasa. En este grupo, es recomendable una terapia corta (aproximadamente 6 meses) de salvamento con Tiazoliniledionas para redistribuir los ácidos grasos hacia sus almacenes oficiales, los adipocitos maduros. Si bien hay riesgo de aumentar de peso, la terapia debe ir acompañada de ejercicio, dieta, metformina; la Tiazolinilediona puede omitirse una vez que mejores los marcadores séricos y mantenerse con metformina.

Si bien las evaluaciones de laboratorio y antropométricas son herramientas indiscutibles, no hay mejor arma para evaluar la historia natural de la diabetes que una buena anamnesis la cual permita puntualizar, describir y validar los factores de riesgo, los pródromos y el debut de la enfermedad. No cabe duda que aún quedan cabos sueltos en el estudio de la DM, pero es menester siempre cotejar los hallazgos con las bases moleculares de la enfermedad para así poder ofrecer una atención de calidad y efectiva, a favor del paciente y en pro del avance de la investigación endocrinológica.

### Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CONDES) bajo el N° CC-0437-10-21-09-10 y por Fundacite-Zulia bajo el N° FZ-0058-2007.

### Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Dean L, McEntyre J. The genetic landscape of diabetes. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2004. Introduction to diabetes. 2012 Feb 28.
2. Guaraldi F, Pasquali R. Medical Philately. Diabetes: from ancient Egypt to the 18th century. *J Assoc Physicians India* 2010;58:457.
3. Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. *J Assoc Physicians India* 2011;59:6-7.
4. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Nota descriptiva N° 312. Ginebra: WHO. Septiembre 2011.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Acceso Febrero 2012.
5. WHO fact sheet N1 310. The top 10 causes of death.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Acceso Marco 2012.
6. Manderbacka K, Peltonen R, Koskinen S, Martikainen P. The burden of diabetes mortality in Finland 1988-2007 – a brief report. *BMC Public Health* 2011;30:747.
7. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32.
8. Sartorelli DS, Franco LJ. Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutrition transition. *Cad Saude Publica* 2003;19 Suppl 1:S29-36.
9. Abala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev* 2001;59:170-6.
10. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million partici-

pants. *Lancet* 2011;378:31-40.

11. Anuario de Mortalidad. Principales veinticinco causas de muerte diagnosticadas en Venezuela, 2008.  
[http://www.bvs.org.ve/anuario/anuario\\_2008.pdf](http://www.bvs.org.ve/anuario/anuario_2008.pdf) Acceso Enero 2012.
12. Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2.  
<http://www.fenadiabetes.org.ve/docs/ConsensoDiabetesT2.pdf> Acceso Enero 2012.
13. González-Oquendo LJ. Maracaibo: ciudad, petróleo y cambio social. Trabajo presentado en el III Encuentro Nacional de Demógrafos y Estudiosos de Población, 25-26 Enero de 2007 Cumaná. Universidad de Oriente. Venezuela.  
[http://200.2.12.143/iies/bases/iies/texto/GONZALES\\_LS\\_2008.PDF](http://200.2.12.143/iies/bases/iies/texto/GONZALES_LS_2008.PDF) Acceso Febrero 2012.
14. Montero-Ávila MI. Psychological profile of Venezuelans.  
[http://200.2.12.143/iies/bases/iies/texto/GONZALES\\_LS\\_2008.PDF](http://200.2.12.143/iies/bases/iies/texto/GONZALES_LS_2008.PDF) Acceso Enero 2012.
15. Bermúdez V, París Marcano R, Cano C, Arráiz N, Amell A, Cabrera M, et al. The Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study: design and scope. *Am J Ther* 2010;17:288-94.
16. Le KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Panyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011;34:485-90.
17. Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Association between the intake of caffeinated and decaffeinated Coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 2011;54:320-8.
18. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia* 2010;53:268-76.
19. 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.
20. 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.
21. Siegel KR, Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Mehta NK, Narayan KM, Chetty V. Societal correlates of diabetes prevalence: an analysis across 94 countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:76-83.
22. Hatlapatka K, Willenborg M, Rustenbeck I. Plasma membrane depolarization as a determinant of the first phase of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E315-22.
23. Bermúdez V, Bermúdez F, Arráiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Arch Venez Farmacol Terapéutica* 2007;26:76-86.
24. Rorsman P, Eliasson L, Renström E, Gromada J, Barg S, Göpel S. The cell physiology of biphasic insulin secretion. *News Physiol Sci* 2000;15:72-7.
25. Misler S. Unifying concepts in stimulus-secretion coupling in endocrine cells and some implications in therapeutics. *Advan in Physiol Edu* 2009;33:175-86.
26. Tengholm A, Gylfe E. Oscillatory control of insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:58-72.
27. Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51 Suppl 1:S109-S116.
28. Nesher R, Cerasi E. Modelin phasic insulin release. Immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes* 2002;51 Suppl 1:S53-S59.
29. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir R, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
30. Matveyenko AV, Veldhuis JD, Butler PC. Mechanisms of impaired fasting glucose and glucose intolerance induced by an approximate 50% pancreatectomy. *Diabetes* 2006;55:2347-56.
31. Butler AE, Jang J, Gurlo T, Carty MD, Soeller WC, Butler PC. Diabetes due to a progressive defect in beta-cell mass in rats transgenic for human islet amyloid polypeptide (HIP rat): a new model for type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1509-16.
32. Matveyenko AV, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:23-31.



33. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Robertson RP. Effects of hemopancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med* 1990;322:898-903.
34. Kumar AF, Gruessner RW, Seaquist ER. Risk of glucose intolerance and diabetes in hemipancreatectomized donors selected for normal preoperative glucose metabolism. *Diabetes Care* 2008;31:1639-43.
35. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic  $\beta$ -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:32-42.
36. Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, Kapeluto J, Blaichman J, Moosavi M, et al.  $\beta$ -cell mass dynamics and islet cell plasticity in human type 2 diabetes. *Endocrinology* 2010;151:1462-72.
37. Ferrannini E. The stunned  $\beta$  cell: a brief history. *Cell Metabolism* 2010;11:349-52.
38. Reaven GM. HOMA- $\beta$  in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterized by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:133.
39. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, Monchamp T, Galasso R, Bhushan A, et al. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes* 2008;57:1584-94.
40. Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *J Clin Invest* 2004;114:963-8.
41. Salpeter SJ, Klein AM, Huangfu D, Grimsby J, Dor Y. Glucose and aging control the quiescence period that follows pancreatic beta cell replication. *Development* 2010;137:3205-13.
42. Kushner JA. Beta-cell growth: an unusual paradigm of organogenesis that is cyclin D2/Cdk4 dependent. *Cell cycle* 2006;5:234-7.
43. Teta M, Long SY, Wartschow LM, Rankin MM, Kushner JA. Very slow turnover of  $\beta$ -cells in aged adult mice. *Diabetes* 2005;54:2557-67.
44. Manesso E, Toffolo GM, Saisho Y, Butler AE, Matveyenko AV, Cobelli C, Butler PC. Dynamics of beta-cell turnover: evidence for beta-cell turnover and regeneration from sources of beta-cells other than beta-cell replication in the HIP rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E323-30.
45. Butler AE, Janson J, Soeller WC, Butler PC. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for a role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes* 2003;52:2304-14.
46. Butler AE, Galasso R, Meier J, Basu R, Rizza RA, Butler PC. Modestly increased beta cell apoptosis but no increased beta cell replication in recent-onset type 1 diabetic patients who died of diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2007;50:2323-31.
47. Meier JJ, Ritzel RA, Maedler K, Gurlo T, Butler PC. Increased vulnerability of newly forming beta cells to cytokine-induced cell death. *Diabetologia* 2006;49:83-9.
48. Chambers KT, Unverferth JA, Weber SM, Wek RC, Urano F, Corbett JA. The role of nitric oxide and the unfolded protein response in cytokine-induced beta cell death. *Diabetes* 2008;57:124-32.
49. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005;48:2221-8.
50. Bermúdez V, Cano C, Medina M, Ambard M, Souki A, Leal E, et al. Nuevas opciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1: células madre y diabetes. *Arch Venez Farmacol Terapéutica* 2002;21:171-176.
51. Segev H, Fishman B, Schulman R, Itskovitz-Eldor J. The expression of the Class 1 glucose transporter isoforms in human embryonic stem cells, and the potential use of GLUT2 as a marker for pancreatic progenitor enrichment. *Stem Cells Dev* 2012 doi:10.1089/scd.2011.0682.
52. Hald J, Galbo T, Rescan C, Radzikowski L, Sprintel AE, Heimberg H, et al. Pancreatic islet and progenitor cell surface markers with cell sorting potential. *Diabetologia* 2012;55:154-65.
53. Sui L, Mfopou JK, Chen B, Sermon K, Bouwens L. Transplantation of human embryonic stem cell-derived pancreatic endoderm reveals a site-specific survival, growth and differentiation. *Cell transplant* 2012 <http://dx.doi.org/10.3727/096368912X636812>
54. Houbracken I, Bouwens L. The quest for tissue stem cells in the pancreas and other organs, and their application in beta-cell replacement. *Rev Diabet Stud* 2010;7:112-23.
55. Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2004;53:1007-14.
56. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of pioglitazone in pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-22.
57. DREAM Trial Investigators, Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-14.
58. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
59. Bermúdez V, Finol F, Parra N, Parra M, Pérez A, Peñaranda, et al. PPAR- $\gamma$  agonists and their role in type 2 diabetes mellitus management. *Am J Ther* 2010;17:274-83.
60. Rojas J, Arráiz N, Aguirre M, Velasco M, Bermúdez V. AMPK as target for intervention in childhood and adolescent obesity. *J Obes* 2011;252817 doi:10.1155/2011/252817.
61. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
62. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
63. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723-30.
64. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
65. Twes D, Werner U, Eckel J. Enhance protection against cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta cells by combined treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonist and insulin analogues. *Horm Metab Res* 2008;40:172-80.
66. Toso C, McCall M, Emamaulle J, Merani S, Davis J, Edgar R, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide 1 analogue, improves human islet survival in culture. *Transpl Int* 2010;23:259-65.
67. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G, DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010;27:1024-32.
68. Doliba NM, Qin W, Najafi H, Liu C, Nuettger CW, Sotiris J, et al. Glucokinase activation repairs defective bioenergetics of islets of Langerhans isolated from type 2 diabetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E87-E102.
69. McKay NJ, Kanoski SE, Hayes MR, Daniels D. Glucagon-like peptide-1 receptors agonists suppress water intake independent of effects on food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R1755-64.
70. Rolin B, Larson MO, Gotfredsen CF, et al. The long acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E745-E752.
71. Rütli S, Ehnes JA, Sibling RA, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2009;150:4521-30.
72. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of  $\beta$ -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2354-66.
73. Bermúdez-Pirela VJ, Cano C, Medina MT, Souki A, Lemus MA, Leal EM, et al. Metformin plus Low-dose glimeperide significantly improves homeostasis model assessment for Insulin resistance (HOMAIR) and  $\beta$ -cell function (HOMA $\beta$ -cell) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2007;14:194-202.
74. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Afrin RP, Paul G, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes* 2011;60:1552-60.
75. Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A, Kuwamura N, Kawasaki Y, Ikeda H, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional



- expression of K(ATP) channels, and accelerate apoptotic beta-cell death in the chronic phase. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:343-50.
76. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:501-6.
  77. Kim JY, Kim DM, Park HS, Moon CI, Choi KJ, Lee SK, et al. Exedin-4 protects against sulfonylurea-induced  $\beta$ -cell apoptosis. *J Pharmacol Sci* 2012;118:65-74.
  78. Qian L, Zhang S, Xu L, Peng Y. Endoplasmic reticulum stress in beta cells: latent mechanism of secondary sulfonylurea failure in type 2 diabetes? *Med Hypotheses* 2008;71:889-91.
  79. Pop-Busui R, Oral E, Raffel D, Byun J, Bajirovic V, Vivekanandan-Giri A, et al. Impact of rosiglitazone and glyburide on nitrosative stress and myocardial blood flow regulation in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:989-94.
  80. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risk: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:247-53.
  81. Korytkowski M, Thomas A, Reid L, Tedesco MB, Gooding WE, Gerich J. Glimperide improves both and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1607-11.
  82. Overkamp D, Volk A, Maerker E, Heide PE, Wahl HG, Rett K, Häring HU. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2065-73.
  83. Ueba H, Kuroki M, Hashimoto S, Umemoto T, Yasu T, Ishikawa SE, Saito M, et al. Glimperide induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis* 2005;183:35-9.
  84. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med* 2000;6:907-33.
  85. Aston-Mourney, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why is it bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia* 2008;51:540-5.
  86. Pareek A, Chandurkar NB, Salkar HR, Borkar MS, Tiwari D. Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study inpatients with type-1 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am J Ther* 2011 Feb 15.
  87. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Grupo para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus con combinaciones. *Rev Invest Clin* 2004;56:327-33.
  88. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009;23:376-9.
  89. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Venkat Narayan KM, Roumain JML, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190-8.
  90. Makroglou A, Li J, Kuang Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics* 2006;56:559-73.
  91. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
  92. Bermúdez V, Cano C, Medina M, Núñez M. Utilidad y ventajas del uso de modelos matemáticos en el estudio de la insulinoresistencia y función de la célula beta pancreática. Homeostasis Model Assessment (HOMA): fundamento y bases para su implementación en la práctica clínica. *Arch Venez Farmacol Terapéutic* 2004;20:43-51.
  93. Bermúdez-P V, Cano-P C, Souki-R A, Medina-R M, Lemus-A M, Leal-G E, Arias-M N, et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA) en pacientes diabéticos tipo 2. *Arch Venez Farmacol Terapéutic* 2000;19:53-57.
  94. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;48:2210-14.
  95. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MFR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. *Arch Intern Med* 2008;168:1617-24.
  96. Meigs JB, Wilson PWF, Fox C, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-12.
  97. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity* 2008;16:1881-6.
  98. Barker DJP, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* 1997;2:105-12.
  99. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
  100. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
  101. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ, Granger WM, Oster RA, Gower BA. Higher maternal gestational glucose concentrations is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E803-9.
  102. Ford SP, Zhang L, Zhu M, Miller MM, Smith DT, Hess BW, et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R835-43.
  103. Reusens B, Theys N, Dumortier O, Goose K, Remacle C. Maternal malnutrition programs the endocrine pancreas in progeny. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1824S-1829S.
  104. Chamson-Reig A, Thyssen Sm, Arany E, Hill DJ. Altered pancreatic morphology in the offspring of pregnant rats given reduced dietary protein is time and gender specific. *J Endocrinol* 2006;191:83-92.
  105. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: problems and management. William & Wilkins. Baltimore MD (1967), pp. 128-137.
  106. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-6.
  107. Yessoufou A, Mountairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res* 2012;2011:218598.
  108. Thureen P, Peece M, Rodden D, Barbour L, Chappell J, Leitner JW, et al. Increased famesylation of p21-Ras and neonatal macrosomia in women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2006;149:871-3.
  109. Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrong S, Rodekamp E, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res* 2005;1031:276-83.
  110. Bermúdez V, Rojas J, Aguirre M, Cano C, Arráiz N, Silva Paredes C, Lima M, et al. The sick adipocyte theory: the forces of clustering at glance. In "Role of the adipocyte in development of Type 2 diabetes. Pages 3-28. <http://cdn.intechweb.org/pdfs/20545.pdf>
  111. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;13:7285-89.
  112. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
  113. Francis SL, Stancel MJ, Sernulka-George FD, Broffitt B, Levy SM, Janz KF. Tracking of TV and video gaming during childhood: Iowa Bone development study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:100.
  114. Holst-Schumacher I, Nuñez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaría M. Components of the metabolic syndrome among a sample of overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull* 2009;30:161-70.
  115. Hart TL, Craig CL, Griffiths JM, Cameron C, Andersen RE, Bauman A, Tudor-Locke C. Markers of sedentarism: the joint Canada7US survey of health. *J Phys Act Health* 2011;8:361-71.
  116. Palacios-Ceña D, Alonso-Blanco C, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Pileño-Martínez E, et al. Time trends in leisure time physical activity and physical fitness in elderly people: 20 year follow-up of the Spanish population national health survey (1987-2006). *BMC Public Health* 2011;11:799.
  117. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, et al. Leisure time, occupational and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke* 2005;36:1994-9.
  118. Sofi F, Capalbo A, Marcucci R, et al. Leisure time but not occupational physical activity significantly affects cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Clin Invest* 2007;37:947-53.

119. Laaksonen D, Lakka H, et al. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1612-8.
120. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:3153-9.
121. Rosella LC, Manuel DG, Burchill C, Stukel TA, PHISAT-DM team. A population-based risk algorithm for the development of diabetes: development and validation of the Diabetes Population Risk Tool (DPoRT). *J Epidemiol Community Health* 2011;65:613-20.
122. Gautier A, Roussel R, Ducluzeau PH, Lange C, Vol S, Balkau B, Bonnet F, The DESIR Study Group. Increases in waist circumference and weight as predictors of type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: influence of baseline BMI. *Diabetes Care* 2010;33:1850-2.
123. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1989-1904.
124. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Aparicio D, Peña D, Acosta L, Finol F, et al. Origen étnico y enfermedad cardiovascular. *Arch Venez Farmacol Terapéutica* 2008;27:41-58.
125. Lirussi F. The global challenge of type 2 diabetes and the strategies for response in ethnic minority groups. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:421-32.
126. Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, Bergman R, Anderson A, Chen YI, et al. Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes Care* 2011;34:2231-6.
127. Weyer C, Snitkors S, Bogardus C, Ravussin E. Energy metabolism in African Americans: potential risk factors for Obesity. *Am J Clin Nutr* 1999;70:13-20.
128. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans, part 2: ketosis prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002;28:5-12.
129. Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enory ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2010;375:2254-66.
130. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res* 2001;9:381-7.
131. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver KM et al. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest* 1998;101:584-7.
132. Mitchell BD, Cole SA, Hsueh WC, Comuzzie AG, Blangero J, MacCluer JW, et al. Linkage of serum insulin concentrations to chromosome 3p in Mexican Americans. *Diabetes* 2000;49:513-6.
133. Bu L, Salto LM, De Leon KJ, De Leon M. Polymorphism in fatty acid binding protein 5 show association with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:82-91.
134. Li X, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, et al. Variation in IGF2BP2 interacts with adiposity to alter insulin sensitivity in Mexican Americans. *Obesity* 2009;17:729-36.
135. Thameem F, Puppala S, Arar NH, Stern MP, Blangero J, Duggirala R, Abboud HE. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes-related traits in Mexican Americans. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:109-13.
136. Ricci CL, Brown BD, Noonan C, Harris KJ, Dybdal L, Parker M, Gress S. Parental influence on obesity in Northern Plains American Indian youth. *Fam Community Health* 2012;35:68-75.
137. Gittelsohn J, Rowan M. Preventing diabetes and obesity in American Indian communities: the potential of environmental interventions. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1179S-83S.
138. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-805.
139. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;7:169-77.
140. Ramírez Velázquez C, Martínez Juárez G, Lozano Nuevo J, Olvera Medel A, Higuera Acuña L, et al. High-affinity C-reactive protein as inflammatory marker. *Rev Alerg Mex* 2007;54:7-13.
141. Kelley-Hedgpeath A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, Matthews KA, Johnston J, et al. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem* 2008;54:1027-37.
142. van der Velde M, Bello AK, Brantsma AH, El Nahas M, et al. Do albuminuria and hs-CRP add to the International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome in predicting outcome? *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jan 9.
143. Chen TH, Gona P, Sutherland PA, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Long-term C-reactive protein variability and prediction of metabolic risk. *Am J Med* 2009;122:53-61.
144. Strom A, Kolb H, Martin S, Herder C, Simon MC, Koenig W, et al. Improved preservation of residual beta cell function by atorvastatin in patients with recent onset type 1 diabetes and high CRP levels (DIATOR Trial). *PLoS ONE* 2012;7:e33108.
145. Kengne AP, Batty GD, Hamer M, Stamatakis E, and Czernichow S. Association of C - reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four UK prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2012;35:396-403.
146. Jalal D, Chonchol M, Etgen T, Sander D. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular events in elderly patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011 doi:10.5301/jn.5000047
147. Herder C, Baumert J, Zierer A, Roden M, Meisinger C, Karakas M, et al. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *PLoS ONE* 2011;6:e19852.
148. Leiva E, Mujica V, Brito K, Palomo I, Orrego R, et al. High levels of hsCRP are associated with carbohydrate metabolism disorder. *J Clin Lab Anal* 2011;25:375-81.
149. Lin J, Zhang M, Song F, Qin J, Wang R, Yao P, et al. Association between C-reactive protein and pre-diabetic status in a Chinese Han clinical population. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:219-23.
150. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2000;102:42-7.
151. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Medicine* 1994;11:299-303.
152. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Rolandsson O. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005;48:2206-12.
153. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults. Definition, Prevalence,  $\beta$ -cell function and treatment. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2: S68-S72.
154. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1433-7.
155. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1654-9.
156. Palmer JP, Hirsch IB. Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:536-8.
157. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-5.
158. Ramachandra GN, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4635-44.
159. Lukacs K, Hosszafalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia* 2012;55:689-93.
160. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.
161. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patient with slowly progressing autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:76-80.
162. Bermúdez V, Aparicio D, Colmenares C, Peñaranda L, Luti Y, Gotera D, Rojas J, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a case report. 2010;17:284-7.
163. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640