

VI DIABETES MELLITUS

DR. DAVID M. NATHAN

La diabetes mellitus es un trastorno de la regulación metabólica, principalmente del metabolismo de la glucosa, que se acompaña de complicaciones vasculares y neurológicas características a largo plazo. La diabetes tiene varias formas clínicas, cada una con distinta etiología, presentación clínica y evolución. Los estudios metabólicos, la posibilidad de radioinmunoensayos de insulina y glucagon y la aplicación de estrategias de biología molecular han permitido conocer más sobre la fisiopatología de este padecimiento y administrar un tratamiento racional para la enfermedad y sus complicaciones.

Al identificar la sustancia llamada en un principio isletina (i.e., insulina) en los islotes, como el agente activo para disminuir la glucosa, Banting y Best en Toronto y Paulesco en Rumania la usaron en animales diabéticos, lo que culminó en el tratamiento eficaz para Leonard Thompson el 11 de enero de 1922.^{1,2} La insulina controló una enfermedad que antes era siempre mortal. Sin embargo, las experiencias clínicas demostraron que aunque la insulina disminuía en forma dramática entre el 50 a 100 por ciento de la mortalidad asociada con la cetoacidosis diabética, los pacientes tratados con insulina desarrollaban complicaciones inexorables a largo plazo, incluyendo ceguera, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular y periférica. La enfermedad aguda mortal se había transformado en un padecimiento crónico con morbilidad significativa y mortalidad prematura.

Durante los primeros 75 años de su uso, la insulina ha sido purificada, estableciéndose su secuencia de aminoácidos. La insulina se ha sintetizado por técnicas de fase sólida y, en forma más reciente, por modificación de la insulina porcina y por métodos recombinantes en bacterias o levaduras, lo que aumenta su disponibilidad en forma ilimitada. Las modificaciones a la insulina han originado diversas fórmulas que pueden emplearse en forma creativa para alcanzar niveles específicos de glucosa durante todo el día.³ Se están investigando análogos de la insulina, creados por sustitución de aminoácidos específicos, que sin duda constituirán nuevos agentes útiles para el tratamiento de la diabetes.⁴ El trasplante de páncreas es cada vez más exitoso,⁵ y en la actualidad se investiga sobre el trasplante de islotes aislados y el uso de equipos híbridos (i.e., islotes encapsulados en cámaras artificiales).^{6,7} El Estudio de Control de Diabetes y sus Complicaciones (DCCT, por sus siglas en inglés, n. del t.) demostró la eficacia del tratamiento intensivo al mantener el control de la glucosa y prevenir o retrasar las complicaciones de la diabetes a largo plazo. El DCCT estableció un nuevo estándar de tratamiento para la diabetes mellitus insulínica independiente (DMID) y, por extensión, para la diabetes mellitus no insulínica independiente (DMNID).⁸ También deben establecerse nuevos métodos de tratamiento intensivo que sean más cómodos para el paciente y tengan menos riesgo de causar hipoglucemia. El desarrollo de sensores de glucosa no invasores⁹ y bombas de insulina implantables¹⁰ ayudarán en este aspecto. En la

actualidad se investigan nuevos tratamientos dirigidos a las complicaciones, independientemente del control de la glucemia, y otros estudios examinan la posibilidad de prevenir la DMID y la DMNID.

EPIDEMIOLOGIA

Todas las observaciones iniciales respecto a la diabetes se enfocaron en su expresión más dramática, la DMID, porque afecta a niños y tiene una evolución tórpida. La DMID y la otra forma clínica principal, la DMNID no se distinguieron en forma clara sino hasta hace poco tiempo. En 1936 se demostró por primera vez la existencia de dos formas clínicas de diabetes, la DMID (denominada entonces diabetes sensible a insulina) y la DMNID (denominada diabetes no sensible a insulina).¹¹ Los estudios subsecuentes que han empleado bio y radioinmunoensayos para insulina demostraron la diferencia fisiopatológica fundamental de las dos formas clínicas principales. Los pacientes con DMID tienen una deficiencia absoluta de insulina causada por destrucción de los islotes,¹² mientras que los pacientes con DMNID, que tienen un volumen de islotes casi normal, no secretan la insulina suficiente para satisfacer la mayor demanda causada por resistencia a la insulina.¹³

El *National Diabetes Data Group* (NDDG, Grupo nacional de datos sobre diabetes de los EUA, n. del t.) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitieron en 1979 definiciones semejantes para las diferentes formas clínicas de la diabetes.¹⁴ Las definiciones se basaron en manifestaciones clínicas características y en la fisiopatología, y se apoyaron en marcadores inmunológicos y aspectos hereditarios [ver *tabla 1*]. Aunque las nuevas definiciones no tienen el criterio de edad que consistía antes en diabetes de inicio juvenil y de inicio en la edad adulta, la DMID suele ser una enfermedad de la infancia: la mayoría de los casos aparecen en pacientes menores de 20 años, y el inicio máximo es alrededor de la pubertad. Menos del 10 por ciento de los casos de DMID aparecen en pacientes mayores de 50 años. Estos enfermos son delgados y tienen propensión a la cetosis, además de que comparten los marcadores genéticos e inmunológicos de los pacientes con DMID de aparición en la juventud. Los enfermos que desarrollan DMID como parte de un síndrome de deficiencia endócrina múltiple tipo II tienen en forma típica 30 o más años de edad al comienzo.¹⁵ La mayoría de los casos de DMNID ocurre en pacientes mayores de 40 años, un pequeño porcentaje de pacientes con DMNID desarrollan el padecimiento durante la tercera y la cuarta décadas de la vida. Estos pacientes son muy obesos, son hijos de padres con DMNID, son mujeres con historia de diabetes gestacional o son miembros de un grupo étnico o racial con prevalencia especialmente alta de DMNID [ver *adelante*, DMNID]. La Asociación Americana de Diabetes revisó en 1997 las normas para usar los niveles de glucosa en plasma en ayuno como criterio para el diagnóstico de diabetes [ver *tabla 1*].¹⁶

Tabla 1 Clasificación de la diabetes mellitus según el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (EUA)

Clase*	Características clínicas	Criterios diagnósticos*
Diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente, DMID)	Propensión a la cetosis, dependiente de la insulina para la supervivencia, inicio habitual en la juventud, deficiencia absoluta de insulina, con frecuencia existen anticuerpos contra las células de los islotes en el momento del diagnóstico	Elevación inequívoca de la glucemia, con poliuria, polipsia, pérdida de peso y debilidad
Diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente, MNID)	Resistente a la cetosis, inicio habitual después de los 40 años, la mayoría son obesos suele existir resistencia a la insulina con secreción inadecuada de la misma	Mismo criterio que para DMID, glucosa plasmática en ayuno (GP) ⁺ ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión, o una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) con 75 mg administrados por vía oral que dé valores de GP ≥ 200 mg/dl
Diabetes secundaria	Diabetes asociada con otros padecimientos, incluyendo enfermedad pancreática (v.gr., pancreatitis crónica), enfermedades endócrinas (v.gr., acromegalia o síndrome de cushing), y ciertos medicamentos (v.gr., tiacidas, esteroides)	Mismos criterios que para DMID y MNID
Intolerancia a la glucosa	Asintomática, puede representar una variación normal en la población; sin embargo un tercio desarrolla DMNID; no se asocia con el riesgo de complicaciones diabéticas tardías, pero sí con complicaciones cardiovasculares	PTG con 75mg vía oral, que dé GP en ayuno <126 mg/dl, GP a las 0.5, 1.0 y 1.5 hr ≥ 200 mg/dl y GP a las 2.0 hr entre 140 y 200 mg/dl. Una nueva categoría, la intolerancia de la glucosa (IG) requiere niveles de glucemia en ayuno ≥ 110 mg/dl y ≤ 126 mg/dl
Diabetes mellitus gestacional	Intolerancia a la glucosa que se inicia durante el embarazo (por lo general en semanas 24-30), asociada con mayores complicaciones perinatales, la intolerancia a la glucosa se corrige después del parto, pero ocurre DMNID en el 30-50% de las pacientes en 10 años: se presenta en el 2 a 3% de todos los embarazos	La PGT++ con 100g de glucosa da por lo menos dos de los siguientes resultados: GP en ayuno ≥ 105 mg/dl, GP a 1hr ≥ 190 mg/dl, GP a 2hr ≥ 165 mg/dl, GP a 3hr ≥ 145 mg/dl

* Revisados por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes en 1997.16

+La concentración de glucosa en sangre total venosa y capilar es 10 a 15% mas baja que los valores

en plasma.

++ En la actualidad se recomienda la prueba de escrutinio de 1 hora con 50 g de glucosa para las pacientes embarazadas entre la 24 y 28 semanas de gestación. Si la GP a 1 hr es = 140 mg/dl, deberá realizarse una PTG con 100 g de glucosa.

DMID

La DMID es una enfermedad poco frecuente, que afecta solo a uno de cada 250 individuos en los Estados Unidos, en donde existen alrededor de 10,000 a 15,000 nuevos casos notificados cada año [ver tabla 2].¹⁷ La mayor prevalencia de la DMID se encuentra en el norte de Europa, en donde más de uno de cada 150 finlandeses desarrollan DMID para los 15 años de edad. Datos recientes sugieren que, por motivos desconocidos, la incidencia de DMID está aumentado en Europa. Por otro lado, la DMID es menos frecuente (menos de la mitad que en la población caucásica) en los individuos de raza negra y oriental.

Tabla 2 Epidemiología de la diabetes mellitus en los Estados Unidos

<i>Clase</i>	<i>Prevalencia (%)</i>	<i>Incidencia (nuevos casos/año)</i>	<i>Comentarios</i>
DMID	0.4	15,000-20,000	Igual incidencia entre hombres y mujeres; 1.5 a 2.0 veces más frecuente en blancos que en afroamericanos
DMNID*	6.6	625,000	La prevalencia aumenta a > 18% en los ancianos, y es mayor en afroamericanos, mexicano norteamericanos e indígenas americanos
Intolerancia a la glucosa*	4.6 ⁺	--	--
Diabetes mellitus gestacional	2 a 3% de los embarazos	50,000	--

* Derivado del Estudio Nacional de Salud y Nutrición, usando los criterios del Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes de los EUA.¹⁴

⁺La prevalencia de la intolerancia a la glucosa, según el criterio de la Organización Mundial de la Salud es de 11.2%

Comparado con la DMID, la DMNID es una enfermedad muy frecuente [*ver tabla 2*], con una prevalencia de 6.6 por ciento en los Estados Unidos.¹⁸ En la segunda mitad del siglo XX, la DMNID se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los Estados Unidos y otros países industrializados.¹⁹ Existen más de 600,000 casos notificados cada año, y la prevalencia proyectada para la próxima década es de 10 por ciento. Alrededor de la mitad de la población con DMNID no sabía de su padecimiento.¹⁸ El aumento en la prevalencia de la DMNID en los Estados Unidos se atribuye al incremento en la población de edad avanzada, que también es más obesa y sedentaria. La DMNID es especialmente común en ciertos grupos raciales y étnicos, como los nativos americanos, los nativos de Nauru en el Pacífico Sur y Mauritania en el Océano Indico, los hispano-americanos, los asiáticos y los afro-americanos. La prevalencia de DMNID entre personas mayores de 65 años excede el 18 por ciento y, comparado con los individuos de peso normal, la gente obesa (i.e., los que tienen un índice de masa corporal mayor de 30) tienen 10 a 20 veces más riesgo de DMNID.²⁰ Casi el 90 por ciento de los pacientes con DMNID son obesos. La obesidad abdominal (i.e., androide, opuesta a la ginecoide), que refleja aumento en la grasa visceral y puede medirse por un aumento en la relación cintura-cadera, puede constituir un factor de riesgo aún más importante que la obesidad.²¹ Por último, ciertas poblaciones étnicas aisladas, como los indios Pima de Gila River, Arizona, y los nativos Nauruan, tienen prevalencias de DMNID hasta de 50 por ciento en la población adulta.^{22,23} Esta altísima prevalencia en poblaciones aisladas es consecuencia de cambios dietéticos, mayor prevalencia de obesidad y estilo de vida muy sedentario (en la reservación en el caso de los Pima y por la mejor economía en el caso de los nauruanos).

Aunque se han encontrado marcadores genéticos e inmunológicos para la DMID, el NDDG no encontró que fueran suficientemente sensibles ni específicos para definir a la DMID o distinguir entre la DMID y la DMNID. En forma semejante, las mediciones de la excreción de insulina o del péptido C no distinguen en forma fidedigna entre la DMID y la DMNID, y no se usan para diagnosticar ninguna de las dos. La identificación de un anticuerpo dirigido contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-DAG) como marcador para la DMID²⁴ y la estandarización del ensayo para anticuerpos contra células de los islotes (ACI)²⁵ ofrece una mayor especificidad y sensibilidad para identificar a las personas con riesgo de DMID. Además, la búsqueda de una causa genética en la DMID ha permitido identificar varios loci en el cromosoma 6 que podrían ser responsables del componente genético de la DMID,²⁶ y el uso de genes candidatos y estrategias genómicas ha permitido descartar muchas causas potenciales de la DMNID.

OTRAS FORMAS DE DIABETES

Además de las dos principales formas clínicas de diabetes, se conocen otras formas de diabetes con una etiología relativamente clara. La diabetes causada por la destrucción pancreática (v.gr., por pancreatitis recurrente, pancreatectomía o toxinas como el raticida Vacor) se denomina diabetes secundaria, lo mismo que la asociada con medicamentos que aumentan la resistencia a la insulina (v.gr., esteroides) o disminuyen la secreción de insulina (v.gr., fenitoína o bloqueadores adrenérgicos beta). La diabetes

mellitus suele desarrollarse durante el tercer trimestre del embarazo, y la gran mayoría de estos casos tienen una fisiopatología semejante a la de la DMNID. La tolerancia a la glucosa se normaliza después del parto, pero el 30 al 50 por ciento de las mujeres con diabetes gestacional desarrolla DMNID en un lapso de 10 años desde el diagnóstico inicial.²⁷ Se ha identificado una forma relativamente rara de diabetes, en la que los individuos afectados tienen propensión a la cetosis y que se hereda como un rasgo autosómico dominante.²⁸ Tiende a presentarse en adolescentes delgados y se conoce como diabetes de inicio del adulto en la juventud (MODY, por sus siglas en inglés, n. del t.). Se ha identificado una glucocinasa con una K_m (constante de Michaelis) muy alta en algunas familias con MODY, pero no en todas, y esta podría ser la causa de la menor secreción de insulina.²⁹ En familias principalmente japonesas se ha identificado otra forma rara de diabetes que puede asociarse con deficiencia a la insulina o recordar fenotípicamente a la DMNID y relacionarse con hipoacusia, otras alteraciones del sistema nervioso central y un ARN de transferencia mitocondrial mutante con herencia materna.³⁰

Aunque la DMNID, la DMID y la diabetes gestacional constituyen la mayoría de los casos de diabetes en los Estados Unidos y otros países industrializados, la diabetes famélica puede ser la forma más frecuente en países con aportes limitados de alimentos. Se sabe que la desnutrición y las dietas con restricción de carbohidratos se asocian con una menor secreción de insulina.

ALTERACION EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

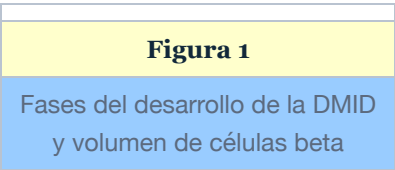
La definición de diabetes implica tanto la alteración en la glucemia como las complicaciones vasculares a largo plazo, características que comparten todas las formas de diabetes. En la población general la concentración de glucosa después de la administración de una carga de la misma (v.gr., la prueba de tolerancia con 75 g de glucosa por vía oral) tiene una distribución normal. Los valores que se consideran anormales pero que no se asocian con complicaciones microvasculares específicas a largo plazo representan la intolerancia a la glucosa. Los valores para diagnosticar intolerancia a la glucosa se basaron en datos de varios estudios epidemiológicos extensos [ver *tabla 1*]. El motivo de esta categoría diagnóstica separada es que los pacientes con intolerancia a la glucosa, aunque no tienen mayor riesgo de retinopatía o neuropatía, sí lo tienen de enfermedad macrovascular, en comparación con los individuos con tolerancia a la glucosa normal. Además, el 30 a 40 por ciento de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollan DMNID en un lapso de 10 años después del diagnóstico.^{31,32} En la actualidad se estudia la posible intervención en esta fase para prevenir el desarrollo subsecuente de DMNID.

Patogenia

DMID

La DMID se caracteriza por deficiencia absoluta de insulina, lo que hace al paciente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir. Aunque la DMID tiene en forma característica un inicio agudo con síntomas de hiperglucemia (incluyendo poliuria, polidipsia, pérdida de peso, visión borrosa o todos) que preceden a la cetoacidosis o al diagnóstico por solo días o semanas, en la actualidad se sabe que la historia

natural de la DMID tienen un periodo preclínico asintomático largo.³³ Durante este periodo preclínico las células beta productoras de insulina se destruyen en forma progresiva [ver figura 1]. El páncreas normal contiene 1.0 a 1.5 millones de islotes, y alrededor del 80 por ciento de las células de éstos son células beta secretoras de insulina. Aparece diabetes clínica cuando se han destruido más del 90 por ciento de las células beta.



La destrucción autoinmune de las células beta se asocia con, y quizá es causada por infiltración linfocítica denominada insulinitis. Se han observado cambios característicos en los subgrupos de células T (v.gr., aumento en las células supresoras y disminución en las cooperadoras) que preceden a la destrucción de los islotes.³⁴ Los pacientes que van a desarrollar DMID pueden identificarse por la aparición de ACI hasta 10 años antes del comienzo clínico de la diabetes.³³ Estos anticuerpos no son citotóxicos y quizá indican la destrucción inmunológica. Aunque varios estudios han sugerido que la destrucción de los islotes tiene una progresión inexorable, otros datos sugieren que la presencia de ACI puede ser intermitente y que estos anticuerpos, sobre todo si están en títulos bajos, no predicen con exactitud el desarrollo de DMID.³⁵ También se han identificado otros anticuerpos, dirigidos contra la insulina y la descarboxilasa del ácido glutámico, en etapas tempranas de la DMID.³⁶ Cuando existen más de uno de los anticuerpos en asociación con menor secreción de insulina o con un tipo HLA que es característico de la DMID, el valor predictivo de la prueba aumenta.³⁷ Se han identificado varios autoantígenos que pueden participar en la patogenia de la DMID, incluyendo insulina DAG65, DAG67, proteínas de calor de choque y otros antígenos de las células de los islotes.³⁸ No es claro si las infecciones virales precipitan o causan DMID en personas susceptibles.

Genética

Aunque es claro que la DMID es un padecimiento hereditario, el patrón de herencia escapa a las definiciones actuales. En un estudio de gemelos o triates monocigóticos (i.e., idénticos) entre los que existía DMID en solo uno de los hermanos, la enfermedad se desarrolló después en solo el 50 por ciento de los hermanos restantes.³⁹ Esta observación sugiere que existe una influencia ambiental que se agrega al componente hereditario de la DMID. El seguimiento de estos individuos demostró que los pacientes con DMID desarrollaron primero ACI y después disminución en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa intravenosa.³³ Las concentraciones en ayuno y posprandiales de glucosa en plasma de estos individuos no pudieron distinguirse de las personas no diabéticas sino hasta poco tiempo antes de la aparición de diabetes clínica.

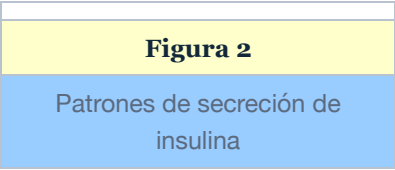
Algunos loci HLA (DR3 y DR4) se asocian con mayor riesgo de desarrollar DMID, mientras que otros

parecen ser protectores.⁴⁰ Se ha encontrado que la sustitución de alanina, valina o serina por ácido aspártico en la posición 57 de la cadena β codificada por el locus HLA-DQ se relaciona en forma estrecha con mayor riesgo de desarrollar DMID.⁴¹ Todas las asociaciones genéticas se localizan en la región de del CPH de clase II en el cromosoma 6.

DMNID

Resistencia a la insulina en la DMNID

Aunque desde hace mucho tiempo se conoce la causa de la DMID, que es la destrucción de las células beta productoras de insulina, la causa de la DMNID continúa siendo motivo de controversia [ver figura 2]. En sus primeros estudios sobre concentraciones circulantes de insulina medidas por radioinmunoensayo, Berson y Yalow notaron concentraciones normales o incluso altas en pacientes diabéticos de edad avanzada, obesos y que no eran tratados con insulina.^{42,43} Apoyando estos datos, los estudios de necropsia de páncreas de pacientes que tenían DMNID demostraban solo disminución moderada en el volumen de islotes, comparado con los páncreas de individuos no diabéticos de la misma edad y peso.⁴⁴ Para explicar la observación de aumento en la glucemia con concentraciones absolutas de insulina normales o aumentadas, se sugirió la posibilidad de resistencia a la insulina (i.e., disminución en la sensibilidad a la actividad de la insulina). Después de que se identificó que el primer paso en la acción de la insulina era la fijación de la misma a receptores de superficie de gran afinidad, estudios in vivo usando técnicas de fijación de insulina, demostraron una disminución modesta en los receptores de insulina en pacientes resistentes a la misma.⁴⁵ El sitio principal de resistencia parecía ser distal al receptor (posreceptor). La identificación, aislamiento y clonación posteriores del receptor de insulina ha permitido a los investigadores estudiar su función en individuos no diabéticos y en pacientes con DMNID. En la DMNID no existen alteraciones aparentes ni la estructura del receptor de insulina ni en la tirosina cinasa que está integrada a su función. Sin embargo, la estimulación mediada por insulina de la tirosina cinasa y la autofosforilación están alteradas.⁴⁶ Estos efectos son reversibles al mejorar la glucemia, y quizá no sean del todo responsables de la resistencia a la insulina.



La principal secuela de la resistencia a la insulina es la menor captación de glucosa por el músculo. Esta alteración podría explicar los altos valores posprandiales de glucemia que se presentan en individuos con intolerancia a la glucosa o con DMNID incipientes, porque la mayor parte del metabolismo de la glucosa en el posprandio se debe a captación muscular.⁴⁸ La captación anormal de glucosa por el músculo puede ser secundaria a transportadores anormales de la misma, menor fosforilación de la glucosa, que es el paso que limita la velocidad en el metabolismo de la glucosa en el músculo, menor síntesis de glucógeno,

glucogenolisis o gluconeogénesis relativamente no suprimida, o una combinación de estas condiciones. Por desgracia, la deficiencia de insulina y la hiperglucemia pueden causar muchos de estos trastornos, lo que dificulta la identificación del problema primario.

La célula beta dañada en la DMNID

Sin embargo, la demostración de resistencia a la insulina en muchos de (aunque no todos) los pacientes con DMNID no es suficiente para explicar la evolución de la intolerancia a la glucosa a diabetes franca. Primero, incluso en presencia de un menor transporte de glucosa y de resistencia a la insulina, el aumento en la salida hepática de glucosa que causa la hiperglucemia en ayuno característica de la DMNID sigue sin explicación. Segundo, aunque muchas personas son resistentes a la insulina, incluyendo a los obesos y a pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, acromegalia y síndrome de Cushing, solo una minoría de ellos desarrolla DMNID. Todos los defectos asociados con resistencia a la insulina pueden subsanarse con un mayor aporte de insulina. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina no desarrollan diabetes porque pueden aumentar su secreción de insulina lo suficiente para superar la resistencia. Los pacientes que se descompensan y desarrollan DMNID son incapaces de aumentar su secreción de insulina lo suficiente o parecen cansarse de producir estos niveles aumentados, y desarrollan DMNID al disminuir la secreción de esta hormona.¹³ De hecho, aunque muchos estudios han demostrado hiperinsulinemia en pacientes con intolerancia a la glucosa, la disminución en la secreción de insulina acompaña siempre la transición a DMNID. Además, aunque la cantidad absoluta de insulina secretada puede aumentar antes de que se desarrolle diabetes clínica en el paciente, el 20 a 40 por ciento de la insulina está constituida por proinsulina y productos de degradación de la proinsulina, lo que representa una separación incompleta del péptido conector (péptido C) de la proinsulina durante el proceso de postraducción. Por el contrario, la proinsulina corresponde a menos del 15 por ciento de la insulina total en los no diabéticos. Debido a que la proinsulina y sus productos de degradación tienen solo el 10 por ciento de la actividad de la insulina, la actividad real de la insulina en la prediabetes puede no estar aumentada.⁵⁰

Al disminuir la secreción de insulina es frecuente encontrar pérdida de la primera fase de secreción de insulina.⁵¹ La secreción normal de insulina en respuesta a una administración rápida de glucosa intravenosa incluye liberación rápida de la hormona en los primeros uno a tres minutos y una liberación más prolongada que comienza 10 minutos después de la infusión I.V. [*ver figura 3*]. Se ha descrito también una tercera fase, que consiste en liberación muy lenta de insulina. La primera fase o espiga, del perfil espiga-meseta de secreción, se pierde no solo en la DMNID, sino también en las células beta dañadas de la DMID. Se ha inducido un fenómeno semejante en modelos en animales sometidos a pancreatectomía parcial.⁵² Por lo tanto, la pérdida de la primera fase de secreción es frecuente en las células beta limitadas o sometidas a estrés.

Figura 3
Fases de liberación de la insulina

Una característica importante de la DMNID es que tanto la resistencia a la insulina como la secreción de la misma mejoran si se normaliza la glucemia basal (o de ayuno), independientemente del método para normalizarla. Los tratamientos con dieta, insulina o sulfonilureas han demostrado mejorar la secreción endógena de insulina.⁵³⁻⁵⁶ El efecto reversible de la hipoglucemia sobre la resistencia y secreción de la insulina ha sido denominado glucotoxicidad. Aunque el mecanismo por el que ocurre esto se desconoce, la glucotoxicidad puede explicar porqué la hiperglucemia engendra más hiperglucemia. Por último, un patrón específico de obesidad central, que refleja un mayor depósito visceral de grasa, está especialmente relacionado con el riesgo de desarrollar DMNID.²⁰ La mayor liberación de ácidos grasos libres a partir de estas reservas grasas viscerales, con entrega directa al hígado y páncreas, parece explicar este metabolismo anormal de los lípidos y la resistencia a la insulina.

Genética

En vista de estas observaciones, la secreción anormal de insulina debe considerarse como integrada al desarrollo de la DMNID, e incluso un factor determinante de la evolución. Los estudios realizados en gemelos monocigóticos han demostrado una gran influencia genética en la DMNID, casi todos los gemelos idénticos de pacientes con DMNID desarrollan también el padecimiento.³⁹ Los pacientes con alto riesgo para DMNID (v.gr., indios Pima e hijos de ambos padres con DMNID) tienen resistencia a la insulina antes de desarrollar intolerancia a la glucosa.^{57,58} Aunque varios estudios han demostrado una secreción de insulina normal o alta en esta etapa, otros han demostrado secreción intermitente anormal o disminuida.⁵⁹⁻⁶¹ No se han identificado marcadores HLA específicos para DMNID.

Por lo tanto, la DMNID es un padecimiento hereditario en el que la resistencia y secreción anormal de insulina tienen funciones patogénicas importantes. La intolerancia a la glucosa precede al desarrollo de DMNID y se caracteriza por resistencia a la insulina, que causa hiperglucemia posprandial debido a menor captación de glucosa por el músculo. La resistencia a la insulina parece ser una característica hereditaria. Aunque el 30 al 50 por ciento de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollan después DMNID, el resto no lo hace. El factor crítico asociado con la progresión de intolerancia a la glucosa a DMNID es la reducción en la secreción de insulina. No se sabe si la secreción anormal de insulina es un trastorno adquirido o hereditario. Sin embargo, la posibilidad de que dos rasgos hereditarios independientes participen en una enfermedad tan frecuente como la DMNID parece ser remota. No se han identificado mutaciones específicas para la secreción de insulina o resistencia a la misma por medio de genes candidatos y estrategias genómicas, que expliquen la mayoría de los casos de DMNID. El tipo MODY es la única forma de DMNID con una mutación de un solo gen bien caracterizada, que proporciona explicación fisiopatológica para la intolerancia a la glucosa (aunque existe en solo alrededor de la mitad de las familias con MODY); las mutaciones en la glucocinasa causan secreción defectuosa de insulina.²⁹

DIABETES SECUNDARIA

La diabetes secundaria a otras causas es relativamente rara y por lo general fácil de diagnosticar. Su

fisiopatología también parece fácil de entender. Varias causas de diabetes secundaria, como la pancreatitis crónica o la pancreatectomía, se deben a pérdida de células beta y de la capacidad secretora de insulina. Debe perderse una gran parte de las células beta, y el daño pancreático debe ser importante, para que se desarrolle diabetes. Los medicamentos como los esteroides aumentan la resistencia a la insulina. La diabetes gestacional se desarrolla por la presencia de somatomamotropina placentaria (lactógeno placentario humano), que aumenta la resistencia a la insulina.

Metabolismo

DMID

La insulina es la principal hormona anabólica en los humanos. Cuando los requerimientos y el aporte de insulina están desequilibrados, se altera el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. La insulina causa sus muchísimos efectos celulares al unirse a receptores específicos de alta afinidad. Se ha aislado y purificado el receptor para la insulina, determinando y clonando su secuencia de ADN.⁶² El receptor de la insulina es un heterodímero con un dominio de fijación extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, que tiene actividad de tirosina cinasa [ver figura 4]. La molécula de tirosina cinasa promueve la autofosforilación en diversos sitios después de que la insulina se fija al receptor. La fosforilación y la defosforilación tienen una función muy importante para mediar la actividad del receptor de la insulina. Se han identificado varios sustratos proximales del receptor activado, incluyendo los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina, que se fijan y activan proteínas que median los efectos biológicos de la insulina.⁴⁷

Figura 4
Receptor de la insulina

Es evidente que en la DMID no existen alteraciones en el receptor de insulina ni en la acción de la hormona. La anomalía predominante es la deficiencia de insulina, con las siguientes consecuencias [ver figura 5]

<table border="1"><tr><td>Figura 5a</td></tr><tr><td>Relación entre insulina y glucagon</td></tr></table>	Figura 5a	Relación entre insulina y glucagon	<table border="1"><tr><td>Figura 5b</td></tr><tr><td>Relación entre insulina y glucagon</td></tr></table>	Figura 5b	Relación entre insulina y glucagon
Figura 5a					
Relación entre insulina y glucagon					
Figura 5b					
Relación entre insulina y glucagon					

- 1. Hiperglucemia secundaria a salida no restringida de glucosa del hígado, debida a glucogenolisis y gluconeogénesis, y a menor captación por el músculo.

2. Aumento en la concentración de ácidos grasos libres por mayor lipólisis.
3. Aumento en la concentración de cetonas por cetogénesis hepática no limitada, a partir de los ácidos grasos libres.
4. Mayores niveles de triglicéridos por disminución en la lipoproteína lipasa, debida a mayor síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) y a su menor depuración.
5. Aumento en los aminoácidos de cadena ramificada y disminución en la síntesis proteica.
6. Debido a que la glucosa actúa como un diurético osmótico, la hiperglucemia ocasiona deshidratación cuando la glucemia excede el nivel máximo de reab-sorción tubular renal.

Aunque la deficiencia de insulina es suficiente para causar todas estas alteraciones, el aumento en la concentración de hormonas contrarreguladoras como glucagon, epinefrina, norepinefrina, hormona del crecimiento y cortisol, exacerba muchas de las alteraciones metabólicas.⁶³ En los pacientes con deficiencia de insulina el aumento en la concentración de glucagon y catecolaminas promueve la cetogénesis y la liberación de glucosa hepática. Puede desarrollarse cetoacidosis diabética en los pacientes sin que exista aumento en el glucagon, hormona del crecimiento o catecolaminas, pero esta complicación se desarrolla en forma más lenta que en los enfermos con niveles elevados de hormonas contrarreguladoras.⁶⁴ Debido a que la cetogénesis es más sensible que la liberación de la glucosa hepática a la supresión de insulina, los niveles bajos de insulina se asocian con hiperglucemia, pero no con cetosis.

La destrucción completa de las células beta productoras de insulina de los islotes de Langherhans predispone a los pacientes con DMID a un control lábil de la glucosa. En ausencia de cantidades significativas de insulina endógena, el metabolismo de la glucosa depende por completo de la insulina exógena. Puede predecirse que la destrucción progresiva de las células beta, que en la actualidad se sabe constituye la evolución natural de la DMID, ocasionará inestabilidad metabólica al avanzar la enfermedad. En las etapas iniciales de la DMID no siempre existe inestabilidad metabólica. La primera manifestación de este fenómeno en los pacientes con DMID de inicio reciente es el llamado periodo de "luna de miel". Durante este periodo la insulina puede disminuirse o incluso suspenderse durante semanas o meses. Al parecer, los pacientes en los que se desarrolla este fenómeno aún tienen una función de células beta suficiente para poder sobrevivir sin insulina exógena. Con frecuencia el inicio clínico de la DMID se asocia, o es precipitado, por un cuadro gripal u otra enfermedad estresante que aumenta los requerimientos de insulina. Puede entonces requerirse de insulina exógena a pesar de la función de los islotes residuales. Una vez que la enfermedad se resuelve y la función de los islotes residuales mejora, y debido a que la hiperglucemia fue tratada con insulina exógena, puede seguir un periodo temporal en el que la insulina endógena es suficiente para satisfacer las demandas. Sin embargo, con el tiempo la masa de células beta disminuye, lo que llega a ocasionar deficiencia total de insulina. Además del periodo de luna de miel, se conocen otros dos ejemplos clínicos de estabilidad metabólica en la DMID. Los pacientes

en los que la DMID se desarrolla a una edad más avanzada (i.e., al final de la adolescencia o en la tercera década de la vida) tienen en forma característica una evolución temprana más variable, y con frecuencia puede controlarse la glucemia con esquemas de una sola inyección diaria de insulina. Durante este periodo de estabilidad existe insulina endógena susceptible de estimulación, aunque a bajos niveles. A diferencia de los pacientes con DMID de inicio temprano, los pacientes en los que la enfermedad comienza a edad más avanzada suelen ser fáciles de tratar durante varios años. También puede lograrse un control metabólico más estable en los pacientes con DMID que son tratados desde etapas tempranas de la evolución con esquemas intensivos de insulina que tienen por objeto mantener la glucemia dentro del rango normal. Se ha demostrado que este tipo de tratamiento conserva la secreción endógena.⁶⁵ Aunque la función de la célula declina con el tiempo, lo hace en forma más lenta que en los pacientes tratados de modo convencional.

Después de un periodo inicial de estabilidad metabólica que suele ser corto, aunque varía, la mayoría de los pacientes con DMID desarrollan deficiencia total de insulina y una inestabilidad metabólica característica [ver figura 6]. Por lo general, el control de la glucosa es muy variable en la DMID por el desequilibrio que existe entre los requerimientos de insulina y el aporte de la misma en la mayoría de los esquemas de tratamiento convencionales. Incluso con los esquemas intensivos que se basan en mediciones frecuentes de la glucemia para determinar la dosis y momento de las inyecciones de insulina, el control de la glucosa no es normal. La labilidad en las concentraciones de glucosa puede explicarse por diversas variables que influyen en el control de la misma en la diabetes, incluyendo el estado prandial, el ejercicio, el estrés y el aporte de insulina. A su vez, numerosas variables influyen en la disponibilidad de la insulina [ver tabla 3].

Figura 6
Resultados de diversos esquemas de administración de insulina

Tabla 3 Factores que afectan el control de la glucosa

Estado prandial
Composición del alimento
Ejercicio
Estrés
Concentración y absorción de insulina
• Fórmula • Dosis • Especie de insulina o grado de purificación • Inyección ◦ Sitio ◦ Profundidad ◦ Angulo • Temperatura de la extremidad • Ejercicio en la extremidad inyectada

La expresión más dramática de la inestabilidad metabólica en la DMID es la cetoacidosis. Esta puede ser precipitada por interrupción del tratamiento con insulina o por un estado de estrés, con aumento en las concentraciones de hormona contrarreguladoras y un tratamiento con insulina inadecuado. La deficiencia de insulina y el glucagon aumentan la producción de cetonas a partir de los ácidos grasos libres formados por lipólisis. Esta cetogénesis y la liberación no limitada de glucosa del hígado causan hiperglucemia, con deshidratación secundaria y cetoacidosis.

DMNID

Las consecuencias metabólicas de la deficiencia parcial de insulina (o resistencia a la insulina con cantidad inadecuada de ésta) pueden predecirse con facilidad. La hiperglucemia ocasiona deshidratación y un estado hiperosmolar. A diferencia de los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID son resistentes a la cetoacidosis porque la concentración de insulina existente suele ser suficiente para evitar la cetogénesis. Sin embargo, en condiciones de estrés intenso (v.gr., choque séptico o infarto del miocardio), estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis. Con más frecuencia los pacientes ancianos con DMNID tienen riesgo de sufrir coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.⁶⁶ Esta urgencia metabólica se desarrolla en pacientes con DMNID que tienen cada vez más hiperglucemia por estrés, administración de esteroides o alimentación por sonda. Al aumentar la concentración de glucosa en estos pacientes, la falta de reposición de las pérdidas de agua libre por deterioro del mecanismo de la sed o del estado mental, o por falta de acceso a líquidos, causa mayor hiperglucemia, hiperosmolaridad y, al final, depresión del estado mental.

Por lo general los niveles de glucosa en la DMNID son mucho menos lábiles que en la DMID. La glucemia tiende a ser menor antes de las comidas y aumenta después de ellas [*ver figura 6*]. El aumento en la glucemia posprandial en los pacientes con intolerancia a la glucosa es causado por una menor captación de la misma en el músculo asociada a resistencia a la insulina. Con el desarrollo de la DMNID, el aumento en la liberación de glucosa hepática ocasiona hiperglucemia en ayuno y contribuye en forma significativa a la hiperglucemia posprandial.⁶⁷ La concentración de glucosa en ayuno y las determinaciones de glucemia tienden a ser estables y reproducibles en el paciente con DMNID no sometido a estrés.^{68,69} Otras alteraciones metabólicas que se asocian con frecuencia a la DMNID incluyen aumento en la concentración de LMBD y triglicéridos, partículas de lipoproteína de baja densidad (LBD) densas y pequeñas, que son especialmente aterogénicas, y menor concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LAD).⁷⁰

Diagnóstico y escrutinio

Por lo general, la presentación clínica de la DMID no deja lugar a dudas. No se requieren pruebas diagnósticas especiales excepto la medición de la glucemia y, dependiendo del cuadro clínico, de cetonas y electrolitos en orina y suero. Aunque existen en el comercio pruebas de escrutinio que miden ACI, la sensibilidad de estas pruebas es menor al 75 por ciento, incluso en circunstancias ideales.³⁵ Además, es indispensable que las pruebas para una enfermedad con prevalencia baja sean muy específicas. Los estudios han sugerido que la medición combinada de anticuerpos ACI y de la respuesta de insulina ante una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa aumenta la especificidad.³⁷ Sin embargo, para que se justifique este tipo de programa de escrutinio debe mejorar el estado de salud al identificar a la enfermedad en su estado preclínico. Aunque se está investigando el uso de inmunoterapia profiláctica [*ver adelante*, Tratamientos novedosos y experimentales de la DMID], en la actualidad no se ha demostrado un beneficio claro, y los programas de escrutinio para la DMID no se recomiendan.

Comparando con los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID presentan pocos o ningún síntoma, y el diagnóstico puede requerir la medición de la glucemia en ayuno o la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa. En 1977, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes emitió nuevas normas para el diagnóstico del padecimiento. Estas se basaron en estudios epidemiológicos que correlacionaron los niveles de glucosa en plasma con la prevalencia de retinopatía diabética. El comité recomienda que el nivel de glucemia en ayuno usado como criterio para DMNID se reduzca de 140 mg/dl a mayor de 126 mg/dl.¹⁶ Además, el comité recomienda que se evite la prueba de tolerancia a la glucosa, excepto en casos en que se sospeche diabetes gestacional, y que los adultos mayores de 45 años se realicen una prueba de glucemia en ayuno por lo menos cada tres años para investigar diabetes [*ver tabla 1*]. Aunque hasta el 50 por ciento de la población con DMNID no saben de su padecimiento, los beneficios del diagnóstico temprano no han sido comprobados, y es difícil justificar el escrutinio de grandes grupos de población por medio de una prueba de tolerancia a la glucosa.⁷¹

Tratamiento de la DMID

La mayoría del tratamiento de la diabetes mellitus depende del propio paciente. De todas las enfermedades crónicas, la diabetes resalta porque su manejo incluye una serie de adaptaciones de estilo de vida. Además de los medicamentos, la DMID requiere de autovigilancia y de atención a todos los aspectos de la vida diaria, desde la dieta hasta el ejercicio.

METAS DEL TRATAMIENTO PARA LA GLUCEMIA: DCCT

Los objetivos específicos del tratamiento incluyen mantener un crecimiento, desarrollo y peso corporal normales, evitar la hiperglucemia sintomática, la hipoglucemia clínica y la cetoacidosis, y detectar y tratar en forma pronta las complicaciones. Los objetivos del tratamiento para la glucemia fueron motivo de grandes controversias hasta que los resultados del DCCT demostraron que el tratamiento intensivo dirigido a mantener los niveles normales de glucosa tenía un efecto benéfico importante en el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas a largo plazo.⁸

El debate respecto a la relación entre el control metabólico y la presencia de complicaciones a largo plazo en la diabetes mellitus comenzó en los primeros 10 años después de la introducción del tratamiento con insulina.⁷²⁻⁷⁴ Durante las primeras décadas de uso de la insulina los clínicos comenzaron a observar complicaciones microvasculares y neurológicas.^{75,76} Estas complicaciones a largo plazo, incluyendo retinopatía, neuropatía y nefropatía, no se habían observado en la era previa a la insulina porque los pacientes con DMID no sobrevivían lo suficiente como para que ocurrieran. Aunque muchas teorías intentaron explicar la presencia de estas complicaciones, la hipótesis más popular sugirió como causa un control insuficiente de la glucosa. La llamada hipótesis de la glucosa fue apoyada por estudios realizados en modelos animales de diabetes y por estudios epidemiológicos.^{69,77,78} Aunque los partidarios de la hipótesis de la glucosa apoyaban la importancia del denominado control metabólico estricto, no existían datos clínicos definitivos que apoyaran la eficacia de ningún método especial de tratamiento para prevenir el desarrollo o enlentecer la progresión de las complicaciones. Además, no existió un consenso respecto a qué tipo de tratamiento establece y mantiene niveles normales o casi normales de glucemia durante el tiempo.

A finales de los años 70 se contó con los medios para lograr un control casi normal y a largo plazo de la glucosa, como la autovigilancia de la glucemia y los esquemas intensivos de insulina.⁷⁹ Al mismo tiempo se desarrollaron métodos objetivos para medir la glucemia a largo plazo y evaluar las complicaciones.⁸⁰ Estos avances hicieron posible diseñar y realizar experimentos clínicos para aclarar el debate.

Diseño del estudio

El DCCT, iniciado en 1983, se diseñó para establecer si el manejo intensivo de la diabetes con objeto de lograr niveles de glucemia lo más cercanos al rango no diabético afectaría el desarrollo (prevención primaria) o la progresión (prevención secundaria) de las complicaciones a largo plazo de la DMID.⁸

Se incluyeron dos grupos de pacientes en el estudio. Los pacientes en prevención primaria tenían de 13 a 39 años de edad, diabetes por uno a cinco años y no evidencia de retinopatía o nefropatía. Los pacientes del grupo de intervención secundaria tenían edades semejantes, pero DMID de hasta 15 años de evolución y por lo menos un microaneurisma y excreción de albúmina de menos de 200 mg/24 hr.

Tratamiento intensivo y objetivos metabólicos del estudio

Las dos cohortes del estudio se distribuyeron de modo aleatorio para recibir tratamiento convencional, que consistió en una o más inyecciones diarias de insulina y vigilancia diaria de la glucemia, o tratamiento intensivo. El objetivo clínico del tratamiento convencional consistió en prevenir cualquier síntoma de hiperglucemia o hipoglucemia, pero no se especificaron metas numéricas de glucemia. Los objetivos del tratamiento intensivo consistieron en controlar la glucemia lo más cerca posible al rango no diabético, incluyendo concentraciones preprandiales de glucemia de 70 a 120 mg/dl y concentraciones posprandiales máximas de menos de 180 mg/dl, para lograr niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) dentro del rango no diabético (<6.05 por ciento). Para lograr estas metas los pacientes que fueron asignados al tratamiento intensivo se autoadministraron tres o más inyecciones de insulina diario o usaron una bomba de insulina. El tratamiento fue guiado por la autovigilancia frecuente de la glucemia [*ver tabla 4*]. El tratamiento con insulina se ajustó en respuesta a los cambios en los niveles de glucemia, la dieta y el ejercicio.

Tabla 4 Tratamiento de la DMID

Nivel de tratamiento	Autovigilancia de la glucemia (veces al día)	Esquema de insulina (inyección por día)	Dieta	Ejercicio	Complicaciones del tratamiento	Concentración esperada de hemoglobina A_{1c} *(%)
Mínimo	0-1	1 ó 2 (I con o sin R)	45-50% de carbohidratos, < 30% de grasas, < 300 mg de colesterol. Proteínas 0.8 g/kg Limitar sacarosa Comidas regulares	Según preferencia del paciente; con un refrigerio para evitar la hipoglucemia	Hipoglucemia	³ 9.5
Promedio	1-3 (en ayuno y antes de la cena o de acostarse)	2 (I Y R)	Misma dieta que el nivel de tratamiento mínimo, los pacientes pueden usar también las listas para intercambio de carbohidratos	Mismas precauciones que en el nivel mínimo de tratamiento	Hipoglucemia	7.5-9.5
Intensivo	4-7 (antes de las comidas y al acostarse; a las 3 a.m. una vez por semana y posprandial cuando se requiera)	³ 3 (I o UL y R) o infusión subcutánea continua de insulina	Usar los índices de glucemia cuando sea adecuado para un intercambio de carbohidratos más exacto	Ajustar la insulina alimentos o ambos para evitar la hipoglucemia	Hipoglucemia más frecuente, inflamación e infecciones del catéter	< 7.5 ⁺

* Rango no diabético, 4.0-6.05%

⁺ En el Estudio de Control y Complicaciones de Diabetes, el objetivo fue lograr un rango no diabético (<6.05%). El

tratamiento intensivo logró niveles de hemoglobina A_{1c} de 7.0 a 7.2%.

I-Insulina de acción intermedia (protamina neutra Hagerdorn [NPH] o lenta), R-insulina regular, UL-insulina ultralenta.

Resultados del estudio

Durante el seguimiento promedio de 6.5 años (rango de tres a nueve años), el tratamiento intensivo produjo niveles promedio de HbA_{1c} que fueron alrededor de dos por ciento menores de los causados con el tratamiento convencional (siete y nueve por ciento, respectivamente). Sin embargo, el tratamiento intensivo no redujo los niveles promedio de HbA_{1c} a rangos no diabéticos.⁸ Comparado con el tratamiento convencional, el tratamiento intensivo redujo el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía en aproximadamente 40 a 76 por ciento. Al parecer los efectos benéficos del tratamiento intensivo aumentaron con el tiempo.

Aunado a los efectos saludables del tratamiento intensivo sobre las complicaciones a largo plazo, existió un incremento cercano al triple en la incidencia de hipoglucemia severa, que se definió como cualquier episodio que requirió de ayuda para ser tratado. La incidencia de hipoglucemia que causó coma o crisis convulsivas o que requirió de tratamiento en un servicio de urgencias también aumentó al doble o triple. Las reacciones más severas, como las que causaron crisis convulsivas o coma, fueron relativamente raras (16 episodios por 100 paciente-años en el grupo de tratamiento intensivo y cinco episodios por 100 paciente-años en el grupo de tratamiento convencional). Otros efectos adversos que acompañaron al grupo en tratamiento intensivo incluyeron un mayor riesgo de aumento de peso y de infecciones del catéter en los pacientes que usaron una bomba de insulina. En conjunto, ninguno de estos efectos adversos causó morbilidad o mortalidad significativas. No ocurrieron eventos macrovasculares o muertes por hipoglucemia. Además, la mayor frecuencia de hipoglucemia con el tratamiento intensivo no tuvo efectos adversos sobre la función neurocognitiva medida por pruebas frecuentes. Por último, a pesar de las demandas del tratamiento intensivo, la calidad de vida, determinada por reportes de los mismos pacientes, no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento.⁸

Recomendaciones de tratamiento

El grupo de investigación del DCCT, la Asociación Americana para la Diabetes y otros grupos han concluido que los efectos del tratamiento intensivo, importantes y constantes, para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, superan el considerable esfuerzo y los costos asociados con este tratamiento, además del mayor riesgo de hipoglucemia. En la actualidad se considera que el tratamiento intensivo es el de elección para la mayoría de los pacientes con DMID. Siendo realistas, no todos los pacientes serán capaces de seguirlo; sin embargo, la meta para todos los enfermos debe ser reducir la glucemia lo más cercano al rango normal y con la mayor seguridad posible según las condiciones de vida. Para los pacientes que no pueden seguir el tratamiento intensivo, existen tratamientos de intensidad variable [*ver tabla 4*].

Durante más de una década el tratamiento intensivo ha sido obligatorio para las mujeres con DMID que desean concebir o están embarazadas, ya que este tratamiento ha demostrado que mejora la evolución neonatal.⁸¹⁻⁸³ El manejo intensivo de la paciente embarazada con DMID es especialmente difícil por los cambiantes requerimientos de insulina durante este periodo, y solo debe intentarse por médicos con experiencia.

Aún quedan muchas preguntas y retos que aclarar después del DCCT. Primero, si los pacientes con DMID que no están dentro de un protocolo de investigación pueden seguir, y hasta qué grado, el tratamiento intensivo. Segundo, se requieren mucho más recursos para aplicar el tratamiento intensivo. Es necesario determinar si será posible obtener estos recursos fuera del campo de la investigación. Deben establecerse equipos de expertos para ayudar a implementar y manejar el tratamiento intensivo. Es necesario eliminar barreras económicas para hacer que el tratamiento sea lo más accesible posible. Tercero, de acuerdo con una interpretación estricta de los resultados del estudio, fue el tratamiento intensivo y no el alcance de la normoglucemia lo que proporcionó el beneficio al prevenir el desarrollo y retrasar la progresión de la diabetes mellitus. No es claro si todos los métodos de tratamiento diseñados para alcanzar la normoglucemia tienen efectos semejantes. Es probable que el logro de la normoglucemia haya sido la principal razón por la que el tratamiento intensivo fue eficaz, y es posible que métodos de tratamiento semejante, como el basado en un páncreas artificial (bombas implantables con sensores de glucosa internos), proporcione beneficios parecidos, cuando estén disponibles.

Por otro lado, el trasplante de páncreas, que es otro medio de alcanzar la normoglucemia, introduce variables como la inmunosupresión, que pueden afectar la evolución. Este tratamiento debe evaluarse para determinar su relación costo-beneficio. Por último, no se incluyó en el DCCT ningún paciente con DMNID, la forma más frecuente de diabetes, por lo que no se sabe si los resultados del DCCT en enfermos con DMID pueden aplicarse a pacientes con DMNID.⁸⁴ La semejanza entre las complicaciones de la DMID y la DMNID, así como la relación semejante entre la progresión de la retinopatía y los niveles de glucemia crónicos en ambos padecimientos sugieren que el tratamiento intensivo puede también ser eficaz en la DMNID. Sin embargo, no existen datos directos para apoyar esta hipótesis. Ningún estudio a largo plazo ha establecido los riesgos relativos de los diferentes tratamientos diseñados a mantener la normoglucemia en la DMNID. Las dosis altas de insulina que se requieren al final para tratar a muchos pacientes con DMNID pueden ser aterogénicas, una preocupación que ha reducido el entusiasmo por implementar en forma más amplia el tratamiento intensivo en pacientes con esta enfermedad.

AUTOVIGILANCIA

Durante la década pasada aumento el interés de una vigilancia más exacta del estado metabólico por el propio paciente, y se han desarrollado más equipos para ayudarles a realizar esta vigilancia. Los pacientes deben determinar ellos mismos sus concentraciones de glucosa en sangre por los siguientes motivos:

1. La hipoglucemia es el principal efecto colateral del tratamiento con insulina, y se requiere una vigilancia oportuna para detectar, prevenir y tratar esta complicación.

2. El desarrollo de los nuevos esquemas de administración de insulina, que semejan en forma más estrecha a la fisiología normal, depende de la retroalimentación frecuente con los niveles de glucemia, lo que solo se logra solo por medio de la autovigilancia.

3. Por último, los resultados de la autovigilancia proporcionan información que ayuda a educar al paciente diabético sobre su enfermedad y sobre el efecto que tienen el ejercicio, las variaciones en la dieta, la enfermedad y otros factores, en sus síntomas y en el control de la glucosa.

Los perfiles de glucemia en los pacientes con DMID son muy lábiles, y las pruebas de glucosa en orina no proporcionan información exacta sobre las concentraciones en sangre.⁸⁵ Además, las consecuencias de la hipoglucemia pueden ser graves. Por lo tanto, es evidente la necesidad de contar con un método para medir con frecuencia la glucemia en el hogar, en la escuela o en el trabajo. Se han desarrollado tiras reactivas y sistemas de medición de gran precisión y exactitud.⁸⁶

La frecuencia de la vigilancia en la DMID depende del riesgo de hipoglucemia y de los objetivos del tratamiento en cada individuo. Como mínimo, los pacientes deben ser capaces de medir su glucemia cuando cambian la dosis de insulina, dieta o actividad, o cuando la hipoglucemia pudiera ser especialmente peligrosa (i.e., antes de un viaje en automóvil). Además, la autovigilancia durante las enfermedades puede ayudar a los pacientes a ajustar la dosis de insulina. Mientras más complejo sea el esquema de tratamiento, los pacientes deberán checar su nivel de glucosa con más frecuencia, dependiendo del esquema específico y del horario de alimentos y actividades diarios. Por lo general la medición se realiza en ayuno y antes de la cena o de acostarse. Los esquemas intensivos requieren, como mínimo, una medición antes de las comidas y antes de acostarse, y las dosis de insulina se ajustan según los resultados.

Cuando concentraciones demasiado altas de glucosa indican el riesgo de cetoacidosis secundaria a una enfermedad agregada, a la administración inadecuada de insulina o a ambas, deberá investigarse la presencia de cetonas en la orina del paciente. Los pacientes deben ser instruidos para que consulten a su médico si encuentran más que trazas de cetonas en orina. También deben medirse las cetonas si el paciente tiene náusea o vómito, porque estos síntomas pueden indicar cetoacidosis.

VIGILANCIA POR PARTE DEL MEDICO

Es evidente la utilidad de medir la concentración de proteínas glucosiladas (que son el producto de la glucosa y de los grupos amino circulantes y proteínas de la membrana) como un índice de los niveles crónicos de glucosa.⁸⁰ La concentración de una proteína glucosilada revela la concentración promedio de glucosa en sangre durante la mitad de la vida media de la proteína [ver figura 7]. Por lo tanto, la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA₁ o HbA_{1c}, dependiendo del método específico que se use) indica el promedio de la glucemia durante alrededor de 60 días, porque la vida media promedio del eritrocito es de 120 días. La concentración de albúmina glucosilada o de otra proteína sérica (v.gr.,

fructosamina) indica la glucemia promedio en un periodo de 20 días. Estas mediciones proporcionan una manera objetiva de evaluar la glucemia a largo plazo y evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. En por lo menos un estudio, los pacientes en los que se midió la HbA_{1c} tuvieron un mejor estado general, con menos hiperglucemia y menos hospitalizaciones que un grupo seleccionado en forma aleatoria en el que ni los pacientes ni el médico conocieron el valor de la HbA_{1c}.⁸⁷ Para el tratamiento clínico de la DMID es suficiente medir la HbA_{1c} tres o cuatro veces al año. Las mediciones que reflejan la glucemia promedio en periodos más cortos, como la medición de fructosamina, deben repetirse con más frecuencia, aunque su papel en el tratamiento de la diabetes no está bien establecido.

Figura 7
Relación entre hemoglobina glucosilada y glucemia

INSULINA

La insulina está disponible en varias especies, fórmulas y grados de purificación. Por lo general, todos los tipos de insulina que existen en los Estados Unidos son muy purificadas y contienen menos de 50 ppm de proinsulina. Las insulinas porcina y bovina difieren de la insulina humana por uno y tres aminoácidos, respectivamente. A pesar de las diferencias en la secuencia de aminoácidos y de los anticuerpos contra insulina generados por la insulina bovina, porcina o por combinaciones de ambas, éstas tienen una potencia semejante a la de la insulina humana y muy pocas veces causan problemas de tipo inmunológico. En los raros casos de resistencia a la insulina mediada por anticuerpos o de alergia local o sistémica a la insulina, es eficaz la desensibilización humana o el cambio a una insulina porcina muy purificada o a insulina humana. La insulina porcina muy purificada contiene menos de 10 ppm de proinsulina, y la insulina humana solo es necesaria en los pacientes que tienen complicaciones inmunológicas después de recibir insulinas de origen animal menos purificadas y por ello más antigénicas. Además, los pacientes que usan insulina en forma intermitente (i.e., las pacientes con diabetes gestacional) y que pueden tener mayor riesgo de complicaciones inmunológicas, deben ser tratados con insulina porcina purificada o insulina humana. La insulina humana se sintetiza por la modificación de la insulina porcina o por métodos recombinantes en *Escherichia coli* o levaduras. Aunque muy pocos pacientes diabéticos tienen indicaciones absolutas para el uso de insulina humana (o una contraindicación absoluta para el uso de insulinas de origen animal), los fabricantes de insulina desean modificar la producción de insulina animal a humana por razones económicas.

Las fórmulas de insulina pueden clasificarse como de acción rápida (i.e., insulina regular o zinc cristalina [IZC]), de acción intermedia (i.e., insulina lenta o protamina neutral Hagerdon [NPH]) o de acción prolongada (i.e., insulina Ultralenta). Una nueva insulina humana recombinante de acción rápida (lispro o Humalog), creada por inversión de los aminoácidos 28 y 29 de la cadena B, no se polimeriza tan rápido como la IZC. En lugar de hexámeros, la mayoría de la insulina se encuentra en forma monomérica y se

absorbe y elimina con mayor rapidez.⁴ Cada fórmula tiene diferente perfil de acción [ver tabla 5]. Sin embargo, la variabilidad en la absorción de la insulina entre las diferentes personas, e incluso en un mismo individuo, hace que estos perfiles no sean exactos. Además, por lo general las insulinas humanas tienen un inicio de acción más rápido y una duración más corta que los de las insulinas animales correspondientes. Existen en el mercado varias combinaciones fijas (v.gr., 70 por ciento de NPH y 30 por ciento de insulina regular). Estas son útiles en muy pocas ocasiones en la DMID porque las fórmulas con relación fija no son eficaces para los requerimientos tan cambiantes de los pacientes; sin embargo, sí pueden ser apropiadas en la DMNID. Las fórmulas pueden combinarse en un esquema diario para proporcionar un aporte de insulina que se parezca a la fisiología normal [ver figura 8]. Sin embargo, los esquemas más complejos requieren inyecciones y pruebas de glucosa más frecuentes para determinar la dosis a administrar. Los pacientes tratados con esquemas intensivos deben recibir un algoritmo individual para ayudarlos a seleccionar la dosis correcta de insulina regular para una determinada glucemia, comida y rutina de ejercicio. Debido a que el inicio de la acción de la insulina regular subcutánea es tardío, los pacientes deben administrarse la insulina regular preprandial entre 30 y 60 minutos antes de los alimentos. En este sentido, la insulina lispro es más adecuada porque puede administrarse 10 a 15 minutos antes de cada comida.

Figura 8
Esquemas de administración de insulina

Tabla 5 Fórmulas de insulina*

Tipo de insulina	Inicio(hr)	Duración(hr)	Concentración máxima (hr)	Otras características
De acción rápida (regular, insulina zinc cristalina [IZC])	0.5-1.0	6-8	2-3	La inyección subcutánea no produce concentraciones pico fisiológicas, debido a que el inicio es tardío, debe administrarse 30 a 60 min antes de las comidas
De acción muy rápida (lispro)	0.25-0.5	4-6	1-2	El rearreglo de aminoácidos en esta insulina humana recombinante causa menos autoasociación, la insulina es monomérica y se absorbe con más rapidez, debe administrarse 10-15 min antes de los alimentos
Intermedia (Lenta, protamina neutra Hagerdon [NPH])	2-4	10-14	4-8	No debe mezclarse con IZC más de 10 minutos antes de la inyección
De acción prolongada (Ultralenta)	8-14	18-24	10-14 mínima	Debido a su vida media larga no se alcanza un estado de equilibrio sino hasta 3 a 4 días después de modificar la dosis

* Todas disponibles en fórmulas bovinas, porcina, mixta y humana en los Estados Unidos, excepto por la lispro y Ultralenta, que están disponibles solo como insulina humana (recombinante). Las fórmulas humanas, en especial la NPH y la Ultralenta, tienen un inicio de acción más rápido y duración más corta que las insulinas de origen animal correspondientes.

Se han desarrollado equipos de administración de insulina para facilitar la administración frecuente de insulina regular en los tratamientos intensivos. Las jeringas mecánicas, los inyectores con propulsión de aire, las bombas externas con baterías y las bombas implantables son todos eficaces para estos esquemas, y permiten lograr una glucemia casi normal.^{8,10,88} Pueden obtenerse resultados metabólicos semejantes con tres o más inyecciones diarias.^{89,90} El principal riesgo de todos los esquemas intensivos es la frecuencia del doble o triple en los episodios de hipoglucemia grave.⁹¹ (Un estudio que usó bombas

implantables que administraban insulina por vía intravenosa o intraperitoneal sugirió que en estos esquemas la hipoglucemia puede no ser un problema tan frecuente como en los esquemas en que se administra por vía subcutánea.⁹²) Además, los equipos que usan catéteres subcutáneos pueden ocasionar inflamación o infecciones en el sitio de entrada del catéter.

DIETA

El tratamiento dietético es un componente crucial en la atención del diabético. Como en el caso de la vigilancia y del tratamiento con insulina, el grado de intensidad del tratamiento debe basarse en el estilo de vida del paciente, su motivación y los objetivos globales de la atención de la diabetes [ver *tabla 4*]. El enfoque moderno para el tratamiento dietético de la DMID enfatiza el adaptar la insulina a la dieta y no al revés. Para facilitar el equilibrio entre las dosis de insulina y las comidas y para evitar la hipoglucemia, el paciente con DMID debe comer alimentos semejantes en forma regular. Se recomienda una dieta alta en carbohidratos (45 a 50 por ciento de las calorías) baja en grasas (< 30 por ciento de las calorías) y baja en colesterol (< 300 mg).⁹³ Enfoques más sofisticados incluyen listas de intercambio para ayudar al paciente a mantener un contenido de carbohidratos semejantes en todas las comidas. Debido a que los carbohidratos ingeridos se digieren a velocidades diferentes y tienen efectos distintos sobre los niveles de glucemia, se han desarrollado índices glucémicos para usarse en los esquemas de tratamiento más estrictos. Estos índices señalan los efectos que los diferentes alimentos que contienen carbohidratos ejercen sobre el nivel de glucosa.⁹⁴ Debido a la importancia de la dieta en el tratamiento de la DMID, debe existir un dietista dentro del equipo de atención para la salud.

EJERCICIO

Otro componente del cuidado en la diabetes es el ejercicio, importante para conservar la condición cardiovascular y la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los pacientes deben ser instruidos a ajustar sus alimentos, su ingesta de insulina o ambos, inmediatamente después, o incluso seis a 12 horas después de realizar ejercicio [ver *adelante*, Hipoglucemia]. Los deportes de alto impacto pueden ser muy peligrosos para los pacientes con retinopatía avanzada o con neuropatía periférica, que tienen mayor riesgo de traumatismos en los pies.

CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética (CAD) es poco frecuente, con 10 a 15 casos por cada 1,000 pacientes-años. La mayoría de los casos ocurren después de que se ha diagnosticado la diabetes, pocas veces la cetoacidosis es la primera manifestación de la enfermedad.⁹⁵ Con la disponibilidad de la autovigilancia de la glucemia y de las cetonas en orina, la mayoría de los pacientes son capaces de detectar y detener la evolución de la CAD; el tratamiento pronto y agresivo con insulina extra y líquidos puede lograrlo. Desde cierto punto de vista, esta complicación representa casi siempre deficiencias en la educación del paciente o incapacidad del mismo para cumplir con un esquema terapéutico determinado.

Aunque la mortalidad asociada con la CAD debe ser de cero, un estudio realizado en Rhode Island demostró una mortalidad de casi el 10 por ciento.⁹⁵ A pesar de esta estadística, la CAD debe considerarse una urgencia metabólica susceptible de tratamiento y no fatal, y debe realizarse una investigación clínica cuidadosa en cualquier caso que termine en defunción. Los fallecimientos casi siempre se presentan cuando la CAD es la primera manifestación de la DMID en niños y no se diagnostica a tiempo, o cuando es precipitada por una enfermedad grave, como sepsis o infarto del miocardio en adultos con DMID. En los niños puede ocurrir edema cerebral fatal, aunque no es frecuente, y éste suele desarrollarse seis a 12 horas después de iniciado el tratamiento de la CAD. El cuadro clínico incluye signos y síntomas de deshidratación (secundaria a diuresis osmótica y vómito), respiración de Kussmaul (para aumentar la espiración de ácidos volátiles), náusea y vómito (quizá debidas a la alteración en el metabolismo de las prostaglandinas y por gastroparesia y reducción de la motilidad intestinal), y depresión del estado de conciencia [*ver tabla 6*]. La glucemia es alta, casi siempre entre 350 y 700 mg/dl, y es típico que exista una brecha aniónica aumentada, acompañada por elevación en la concentración de cuerpos cetónicos (acetoacetato, beta-hdroxibutirato y acetona) en orina y suero. Aunque el potasio y el fosfato pueden ser normales o incluso altos al principio, la hidratación y la corrección de la acidosis disminuyen en forma invariable su concentración sérica, desenmascarando una depleción corporal de potasio importante. Otros factores puede alterar los valores de laboratorio habituales. El tratamiento con insulina administrado antes por el paciente, la inanición profunda o el embarazo, pueden ocasionar la llamada CAD euglucémica, en la que la concentración de glucosa es menor de 250 mg/dl.

Tabla 6 Datos clínicos y de laboratorio en la cetoacidosis diabética

Signos y síntomas clínicos	Datos de laboratorio
Deshidratación • Taquicardia • Turgencia anormal de la piel • Mucosas secas • Hipotensión Náusea y vómito Dolor abdominal Ileo Respiración de Kussmaul Alteraciones del estado mental Somnolencia o coma (el coma es raro)	Hiperglucemia Aumento en la concentración de nitrógeno de urea en sangre (BUN) Aumento en la concentración sérica de creatinina* Hiperosmolaridad Hipocalemia ⁺ Hipofosfatemia ⁺ Acidosis con brecha aniónica baja (≤ 15 mEq/L) • Concentración de bicarbonato • Cetonas en suero y orina pH arterial < 7.3 Leucocitosis

* La creatinina aumenta por la deshidratación y porque las cetonas interfieren con el estudio habitual de la creatinina.

⁺ La concentración inicial en suero puede ser alta o normal durante la acidosis; sin embargo, la deficiencia de K⁺ suele ser importante.

El tratamiento fundamental incluye remplazo de la pérdida de volumen y de electrolitos (en especial de potasio), administración de insulina, y diagnóstico y tratamiento del padecimiento médico asociado [ver *tabla 7*]. Desde su introducción en 1974, el tratamiento con insulina intravenosa denominado de microdosis, ha sido el más usado para la CAD.⁹⁶ Aunque no es obligatorio que el tratamiento se administre en una unidad de cuidados intensivos, sí debe contarse con facilidades para administrar la insulina y medir en forma frecuente los signos vitales, la glucosa y los electrolitos. Durante la obnubilación o el estado de coma la vía aérea del paciente debe protegerse para prevenir la aspiración. Se requiere una línea intravenosa de gran calibre para administrar los líquidos intravenosos. Un paciente de 70 kg con CAD tiene una deficiencia de volumen promedio de 5 a 8 L, una deficiencia aproximada de cloruro de sodio de 350 a 600 mEq, y una deficiencia de potasio entre 200 y 400 mEq. Por lo tanto, es indispensable corregir estas deficiencias por vía intravenosa. Al corregir la brecha aniónica, con frecuencia se agrega una acidosis metabólica hiperclorémica.⁹⁷

***Tabla 7* Tratamiento de la cetoacidosis diabética**

<i>Acción</i>	<i>Comentarios</i>
Establecer un acceso I.V. adecuado Evaluar el estado de volumen del paciente: - examen clínico del paciente - calcular el volumen	Debe contarse con dos líneas I.V., una para administrar volumen y la otra para la insulina
Restablecer el volumen con solución salina 5-10 ml/kg/hr durante las 2 primeras hr, seguido de 5 ml/kg/hr	Si el paciente tiene hipernatremia o insuficiencia cardíaca congestiva, usar solución salina al medio normal y vigilar la presión venosa central si es necesario
Restablecer el potasio: - infundir 0.3-0.5 mEq/kg/hr - registrar la diuresis - vigilar con electrocardiogramas	Si el potasio sérico es menor de 2.0 mEq/L, reemplazar la mitad como KCl y la otra mitad como K_2HPO_4 (no excederse de 1.5 mEq/kg/hr)
Administrar insulina, por lo general es mejor comenzar con 10 unidades en bolo I.V. seguido de 5-10 U/hr (sólo insulina regular)	Si la brecha aniónica no mejora o la glucemia no disminuye en 1 a 3 h, revisar la vía I.V., readministrar 10 unidades I.V. en bolo y duplicar la velocidad de administración de la insulina
Vigilar en forma regular y registrar: - la glucemia - la brecha aniónica - el pH arterial No administrar nada por vía oral hasta que la acidosis se resuelva y los ruidos intestinales sean normales	La glucemia debe disminuir entre 40 y 100 mg/dl/hr; la reducción más rápida puede ser peligrosa, sobre todo en niños
Proteger la vía aérea	Si el estado mental del paciente, el reflejo nauseoso o ambos están deprimidos
Tratar los factores precipitantes, incluyendo los siguientes: - infarto del miocardio - infecciones - otros precipitantes	—
Añadir dextrosa al 5% a la solución I.V.	Cuando la glucemia disminuye a 200-250 mg/dl
Administrar insulina subcutánea intermedia y regular mientras se suspende la insulina I.V. Vigilar las cetonas en orina	Cuando el paciente está estable y listo para una transición a insulina subcutánea; previene la recurrencia de la hipoglucemia y la cetosis

Identificar la causa de la cetocidosis diabética, reeducar al paciente para evitar nuevos episodios	La cetoacidosis diabética recurrente casi siempre se explica por defectos en la educación del paciente, o poco cumplimiento de su tratamiento
---	---

Aunque la CAD puede tratarse en forma satisfactoria con insulina administrada por vía intramuscular o incluso subcutánea, la administración intravenosa es mucho más predecible y causa menos hipoglucemia o hipocalcemia. El remplazo de bicarbonato y de fosfato continúan siendo tema de controversia. No existen estudios que apoyen el uso de bicarbonato,⁹⁸ aunque la mayoría de los textos continúan aconsejando administrarlo si el pH arterial es menor de 7.05. La depleción grave de fosfato (fosfato < 2.0 mEq/L) puede causar rabdomiolisis y alteraciones diafragmáticas. También ocasiona depleción del 2,3-difosfoglicerato, con disociación anormal de la hemoglobina y el oxígeno. Aunque la administración de fosfato puede revertir todas estas alteraciones, la importancia del tratamiento de remplazo con fosfato es dudosa porque estudios clínicos controlados no han demostrado que esta medida mejore la evolución de los pacientes con CAD.⁹⁹

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es más frecuente que la cetoacidosis diabética y puede ser igualmente peligrosa. La hipoglucemia clínica puede variar desde síntomas molestos que se asocian con concentraciones bajas de glucosa (< 55 mg/dl) hasta confusión, crisis convulsivas o pérdida de la conciencia (durante la hipoglucemia grave). Los síntomas que con más frecuencia caracterizan a la hipoglucemia no grave son de tipo adrenérgico e incluyen temblor, diaforesis y taquicardia. Es obvio que la hipoglucemia grave puede tener consecuencias desastrosas, dependiendo de las circunstancias en que ocurra.

El glucagon y la epinefrina son las principales hormonas contrarreguladoras que se secretan en respuesta a la hipoglucemia y que restablecen los niveles de glucosa al estimular la salida de glucosa hepática cuando disminuyen los niveles de insulina.¹⁰⁰ Además, la secreción de catecolaminas, que suele acompañar a la hipoglucemia, puede alertar al paciente con síntomas simpaticoadrenales a tratar el episodio. Aunque menos importantes, el cortisol, la hormona del crecimiento y la tiroxina también participan en el mantenimiento de la concentración de glucosa. Los pacientes suelen reconocer con rapidez la hipoglucemia y pueden tratarse en forma eficaz usando un carbohidrato de absorción rápida. Alrededor de 15 g de carbohidrato son suficientes para normalizar la glucemia [ver tabla 8]. El uso de carbohidratos complejos y de alimentos con alto contenido de grasas, como el chocolate, puede retrasar la digestión y la absorción de azúcares, y no es adecuado para el tratamiento de la hipoglucemia. Si un paciente no puede deglutir o cooperar, deberá administrarse dextrosa intravenosa o glucagon intramuscular o subcutáneo. La administración de 25 ml (i.e., media ampolla) de dextrosa al 50 por ciento (12.5 g) como un bolo I.V. casi siempre es suficiente para revertir la hipoglucemia clínica. Los infantes y niños pueden requerir incluso una dosis menor. El equipo de inyección de glucagon contiene 1 mg de este medicamento, que puede aumentar la glucemia en 15 a 30 minutos. El glucagon puede causar náusea, vómito y cefalea, en especial en los niños.

Tabla 8 Tratamiento de la hipoglucemia

<i>Oral*</i>	<i>Parenteral</i>
Jugo de naranja, 6 oz. Bebida de cola, 4 oz. Azúcar de mesa, 4 cucharaditas Tabletas de glucosa, 3 Salvavidas, 5	25 ml de dextrosa al 50% 1 mg de glucagon ⁺

* Todos proporcionan alrededor de 15 g de carbohidratos

⁺ Para niños menores de cinco años puede administrarse 0.25-0.50 mg por vía intramuscular o intravenosa. El glucagon puede causar náusea y vómito en los niños, y pocas veces en los adultos.

Por lo general, los pacientes con hipoglucemia grave responden con rapidez al tratamiento, aunque los enfermos en estado postictal o en coma prolongado pueden requerir varios días para recuperar su función mental y cognoscitiva normal. Las deficiencias neurológicas permanentes después de un episodio de hipoglucemia son muy poco frecuentes. En vista de las consecuencias potenciales de la hipoglucemia prolongada, ésta debe tratarse de inmediato y, ante la duda diagnóstica, iniciar tratamiento. Los pacientes deben ser enseñados a tratarse ellos mismos cuando sospechen que tienen hipoglucemia y no puedan confirmarlo por medio de una medición de glucosa en sangre.

Uno de los propósitos de la autodeterminación de la glucemia es que los pacientes puedan detectar y tratar los episodios de hipoglucemia, aunque no se ha demostrado que esta automedición sea eficaz para disminuir la frecuencia de los episodios. Sin embargo, la opinión general es que los pacientes con riesgo de hipoglucemia deben vigilar sus niveles de glucosa para ajustar mejor sus esquemas y evitar esta complicación.¹⁰¹

Varios factores contribuyen al desarrollo de hipoglucemia grave [ver tabla 9]. Los episodios de hipoglucemia que ocurren durante periodos de estrés, ejercicio o sueño, o en el caso de uso de alcohol o drogas ilícitas, pueden no causar síntomas característicos. Por lo tanto, en ocasiones no se administra tratamiento, lo que empeora la hipoglucemia. Algunos factores de riesgo, como el uso de alcohol, pueden tener efectos múltiples que precipitan, prolongan o empeoran la gravedad de la hipoglucemia. Por ejemplo, el alcohol altera el juicio, inhibe la liberación de glucosa del hígado (retrasando la recuperación) y puede aumentar la secreción de insulina. Los pacientes que reconocen la hipoglucemia incipiente pero que no responden en forma adecuada (v.gr., esperando para comer en un restaurante o continuando la conducción de su automóvil a pesar de los síntomas) pueden tener también mayor riesgo de hipoglucemia grave. Por último, debido a que el glucagon y la epinefrina son las principales defensas contra la

hipoglucemia prolongada, su ausencia facilita que los episodios de hipoglucemia sean más duraderos y severos por dos mecanismos: (1) sin glucagon ni epinefrina disminuye la liberación de glucosa hepática ante la hipoglucemia, y (2) en ausencia de epinefrina los síntomas hipoglucémicos se modifican, lo que dificulta su detección y el tratamiento del episodio. Con frecuencia la respuesta del glucagón ante la hipoglucemia disminuye después de cinco años de evolución de la DMID.^{100,102} En ausencia de la respuesta de glucagon, la secreción de epinefrina permite una contrarregulación adecuada; sin embargo, ésta puede perderse también, en ocasiones por asociación con otras neuropatías autonómicas. Por lo general, muchos pacientes pierden su capacidad de contrarregulación después de 10 años de evolución de la DMID. Aún más, se ha observado un menor umbral de glucosa para la liberación de glucagon y epinefrina en respuesta a la hipoglucemia en los pacientes que reciben tratamiento intensivo con insulina.¹⁰³ Mientras menor sea el nivel de glucosa necesario para estimular la contrarregulación, se angosta el margen de seguridad del tratamiento. Por ejemplo, si los primeros síntomas de hipoglucemia ocurren cuando la glucemia es tan baja como 35 mg/dl, y el síntoma consiste en confusión, puede interferir con el autotratamiento. La predilección de la hipoglucemia en estos casos puede ser secundaria a hipoglucemia previa, un periodo de hipoglucemia sin tratamiento puede restablecer la contrarregulación.¹⁰⁴

Tabla 9 Factores precipitantes de hipoglucemia

No ingerir los alimentos o refrigerios
Dosis excesiva de insulina
Ejercicio
Poca atención a los síntomas de advertencia
Alcohol y drogas
Enfermedad de Addison
Hipotiroidismo e hipopituitarismo
Esquemas intensivos de tratamiento

TRATAMIENTOS INNOVADORES Y EXPERIMENTALES DE LA DMID

Al evolucionar el conocimiento sobre la fisiopatología de la DMID también se han modificado los tratamientos experimentales para esta enfermedad. Aunque no se ha desarrollado un páncreas artificial verdadero por la falta de un sensor confiable de glucosa que ajuste en forma automática la liberación de insulina, se están investigando varias bombas implantables.¹⁰ Estos equipos se basan en la actualidad en la automedición del nivel de glucosa para elegir las dosis de insulina.

El trasplante total de páncreas tiene en la actualidad mucho mayor éxito para establecer la normoglucemia que en el pasado, pero requiere de cirugía mayor y de inmunosupresión.⁶ Por este motivo la mayoría de

los programas de trasplante reservan este procedimiento para pacientes con DMID que serán sometidos a trasplante concomitante de riñón y que, por lo tanto, serán operados e inmunosuprimidos. Aunque es más probable que las complicaciones de la diabetes puedan evitarse en los pacientes jóvenes, el trasplante total de páncreas no es adecuado para ellos por los riesgos asociados de la cirugía mayor y de la inmunosupresión a largo plazo.

Debido a las limitaciones del trasplante total del órgano, los investigadores han intentado el trasplante de los islotes, que no requiere de una cirugía mayor. Además, la capacidad para inmunomodular los islotes aislados (enmascarando o retirando los antígenos de la superficie celular) puede permitir el trasplante con muy poca o ninguna inmunosupresión.¹⁰⁵ En forma alternativa, los islotes pueden colocarse en tubos semipermeables que permiten a la glucosa e insulina entrar y salir, pero que aíslan a los islotes de los linfocitos y macrófagos.⁷ Los trasplantes de islotes han tenido éxito en modelos animales y en número muy limitado de humanos.^{105,106}

Por último, debido a que en la actualidad se comprende mejor la inmunopatogenia de la DMID y porque ésta puede detectarse en estados preclínicos, en teoría es posible interrumpir su desarrollo por medio de inmunoterapia. Varios estudios han usado con éxito fármacos inmunosupresores, incluyendo azatioprina, prednisona o ciclosporina, para prevenir la destrucción progresiva de los islotes en pacientes con DMID que se identificaron en etapas clínicas tempranas. Por desgracia, la mayoría de los pacientes han perdido ya la función de los islotes en el momento del diagnóstico, y la suspensión de la inmunoterapia puede causar deterioro en un periodo corto de tiempo.¹⁰⁷ Además, la toxicidad de los medicamentos hace que sea problemático mantener el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, la identificación de la DMID preclínica y el desarrollo de estrategias de inmunoterapia más específicas y menos tóxicas hace que la prevención de la DMID sea una posibilidad. Un estudio multicéntrico extenso está examinando si el tratamiento con insulina, administrado por vía subcutánea, intravenosa u oral, retrasa el desarrollo de la DMID en personas identificadas en fase preclínica.

Tratamiento de la DMNID

Los objetivos clínicos del tratamiento de la DMNID son semejantes a los de la DMID. Al igual que en la DMID, deben balancearse los costos y riesgos del tratamiento y los beneficios a largo plazo en la DMNID. Por desgracia, los beneficios a largo plazo y riesgo del control estricto en la DMNID no han sido tan bien estudiados como en la DMID. Un estudio semejante al DCCT relativamente pequeño en pacientes con DMNID ha demostrado que el tratamiento intensivo es benéfico para las complicaciones a largo plazo.¹⁰⁸ El estudio se realizó en pacientes japoneses muy delgados y que requerían dosis muy pequeñas de insulina, lo que hace difícil extrapolar los resultados a la población no japonesa con DMNID. Aunque es probable que los beneficios del tratamiento intensivo en la DMNID sean parecidos a los de la DMID, los costos específicos y riesgos para la DMNID ciertamente son diferentes. Por ejemplo, muchos pacientes con DMNID pueden tratarse con dieta, un tratamiento inocuo con una buena relación costo-eficacia y que cuando es exitoso disminuye muchos riesgos cardiovasculares, además de mejorar la tolerancia a la glucosa. Siempre debe intentarse lograr la euglucemia con un bajo costo y riesgo. Cuando se requieren

tratamientos más complejos para lograr la normoglucemia en la DMNID la relación costo-beneficio debe analizarse con más cuidado y, como en el caso de la DMID, los intentos por lograr el control metabólico dependerán de factores individuales del paciente. Aunque por lo general puede lograrse la normoglucemia en la DMNID con esquemas menos complejos y con menos riesgo de hipoglucemia que en la DMID, la mayoría de los pacientes con DMNID que no son tratados en forma intensiva tienen riesgo claro de complicaciones a largo plazo.

DIETA

La dieta constituye el principal tratamiento en la DMNID. Ningún tratamiento farmacológico puede igualar la relación riesgo-beneficio del tratamiento dietético. La disminución del peso es el principal objetivo de la dieta en más del 85 por ciento de los pacientes con DMNID que son obesos. Debido al mayor riesgo de enfermedad vascular coronaria en la DMNID, es importante que la dieta contenga una cantidad prudente de lípidos y poco colesterol. Las dietas hipocalóricas deben estructurarse en tres comidas al día y ser realistas. Con frecuencia no es posible alcanzar el peso corporal ideal, pero por fortuna la pérdida moderada de peso (v.gr., 5 a 10 kg) puede amilorar o curar la diabetes.¹⁰⁹ Aunque las muchas dietas que contienen suplementos líquidos, extractos de toronja, fórmulas especiales de vitamina y patrocinadores famosos pueden ser atractivas para el paciente, no existe evidencia de que estos métodos costosos sean más útiles que las dietas que consisten en pequeñas porciones balanceadas de alimento. De hecho, aunque cualquier dieta hipocalórica puede reducir el peso corporal, la transición de suplementos y fórmulas a alimentos normales casi siempre ocasiona aumento en el peso. Los suplementos con pocas proteínas, con periodos de ayuno, en especial los que usan suplementos proteicos líquidos de poca calidad (casi siempre extraídos de productos de caballo) pueden ocasionar arritmias y muerte súbita. Las dietas con muy pocas calorías (< 800 kcal/día) causan pérdida de peso en los muy obesos, pero pueden acompañarse de complicaciones significativas, por lo que deben ser vigiladas por un médico capacitado. Los procedimientos quirúrgicos, como la plicación gástrica con derivación del intestino delgado, puede ser muy eficaz, pero pueden acompañarse de morbilidad y por lo tanto se reservan para pacientes con obesidad severa.¹¹⁰

Entre los beneficios esperados de la pérdida de peso se incluyen la menor hiperglucemia (o normoglucemia), la disminución en la presión arterial y en la concentración de lípidos, y la reducción del riesgo cardiovascular y de enfermedades articulares. Estos beneficios se logran casi sin ningún costo ni riesgo para el paciente. Por supuesto, el problema es que los beneficios no se observan con mucha frecuencia porque la gran mayoría de los pacientes obesos que realizan una dieta con éxito inicial aumentan de nuevo el peso perdido en uno a dos años.¹¹¹ Cada intento sucesivo por perder peso se asocia con mayor dificultad. Aunque los pacientes diabéticos tienen más ventajas al perder peso que las personas no diabéticas, parece costarles más trabajo reducir su peso corporal.¹¹²

VIGILANCIA

La vigilancia de los pacientes con DMNID es menos demandante que la de los pacientes con DMID. Los

perfiles de glucemia de los pacientes con DMNID son relativamente estables y el riesgo de hipoglucemia es bajo porque por lo menos una tercera parte de los enfermos son tratados solo con dieta. Además, comparado con los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID tratados con sulfonilureas y con insulina tienden a tener menos riesgo de episodios de hipoglucemia. Por último, el riesgo de cetoacidosis es muy bajo, y no se requieren pruebas de cetonas en orina. Los pacientes con DMNID tratados con insulina y los tratados con sulfonilureas que tienen riesgo de hipoglucemia deben vigilar su glucemia en sangre, en especial cuando se inicia el tratamiento farmacológico o se ajustan las dosis. Después de que se determina la dosis adecuada, la estabilidad de la glucemia en sangre hace que no sean necesarias las pruebas de glucemia frecuentes. Algunos pacientes con DMNID son tratados con esquemas de insulina complejos (v.gr., dos inyecciones mixtas o separadas) y requieren de una autovigilancia más frecuente [ver *tabla 4*]. Por el contrario, los pacientes con DMNID tratados sólo con dieta no necesitan vigilar su glucemia en forma rutinaria.¹¹³

En la DMNID las correlaciones entre la glucemia en ayuno en varios días, entre la glucemia en ayuno y la HbA_{1c}, y entre los niveles de HbA_{1c} en diferentes periodos, son relativamente altas ($r > 0.80$).^{68,69} Esta estabilidad glucémica hace más fácil la vigilancia en los pacientes con DMNID que en los que sufren DMID.¹¹⁴ Las mediciones de laboratorio de la glucosa o de la HbA_{1c}, tomadas cada tres a seis meses, suelen proporcionar un índice exacto de la glucemia crónica en los pacientes con DMNID estable. Si se presenta algún cambio en la dieta, ejercicio, esquema de medicamentos o estado de salud, se requerirá una vigilancia más estrecha.

MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES

Los medicamentos hipoglucemiantes son necesarios en los pacientes con DMNID en quienes falla el tratamiento dietético. La falla de la dieta casi siempre significa que el paciente no es capaz de alcanzar o mantener una pérdida de peso adecuada para amilorar la diabetes. Antes de comenzar el tratamiento farmacológico deben compararse los riesgos y costos de los medicamentos con los beneficios que se esperan. No existen datos que confirmen que la reducción de los niveles de glucosa puede prevenir o disminuir las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, ciertos criterios, como los síntomas de hiperglucemia no controlada por dieta o la hiperglucemia tan grave para causar deshidratación, justifican el uso de tratamiento farmacológico [ver *tabla 10*]. Todos los tratamientos farmacológicos son más efectivos si se asocian con atención continua a la dieta.

Tabla 10 Condiciones que requieren tratamiento farmacológico en la DMNID

- Síntomas atribuibles a la hiperglucemia que no se controlan solo por la dieta
- Hiperglucemia tan alta como para causar riesgo de deshidratación
- Presencia de cetonas
- Pérdida de peso rápida y no controlada
- Hiperlipidemia, en especial hipertrigliceridemia

Una vez que el médico analiza la necesidad de los medicamentos con el paciente, debe elegir el fármaco indicado, ya que cada uno tiene sus ventajas y desventajas [*ver tabla 11*].

Tabla 11 Comparación del tratamiento con agentes orales e insulina para el manejo de la DMNID

Medicamento					
	Insulina	Sulfanilurea	Metformin	Acarbosa	Troglitazone
Disminuye la HbA _{1c}	>25	1.5-2.0%	1.5-2.0%	0.5-1.0%	0.5-1.0%
Dosis diaria máxima	Ninguna	20-40 mg*	2,650 mg	300 mg	800 mg
Tasa de fracaso ⁺ Primaria	Ninguna	10-20%			N/A
Secundaria (por año)	Ninguna	10-15%	Quizá semejante a las sulfonilureas Quizá semejante a las sulfonilureas	Quizá semejante a las sulfonilureas Quizá semejante a las sulfonilureas	
Efectos sobre los Lípidos Triglicéridos					
Colesterol total	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Colesterol de LAD	Disminuye Aumenta	Mínimo Mínimo	Disminuye Mínimo	Mínimo Mínimo	Mínimo Mínimo
Eventos adversos Hipoglucemia ⁺⁺	Raro pero severo	Raro	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Aumento de peso	Sí	Sí	No	No	No
Otros	Alergias raras	Alergias raras, los agentes de primera generación pueden causar SIHAD o efecto antabuse	Efectos gastrointestinales raros, acidosis láctica rara (3/100,000 pacientes-año) si los pacientes son seleccionados en forma adecuada	Efectos gastrointestinales comunes (flatulencia)	Efectos gastrointestinales raros en dosis altas
Puede combinarse con	Todos	Todos	Todos	Todos	Insulina

* Ver tabla 12 para los rasgos de dosis específicos para las sulfonilureas de primera y segunda generación.
+ Las tasas de fracaso primarias y secundarias se han estudiado mejor para las sulfonilureas, pero según la vigilancia a largo plazo, probablemente son semejantes con los otros agentes orales. En teoría la insulina no tiene un fracaso primario o secundario porque la dosis siempre puede aumentarse.
++ El tratamiento intensivo con insulina, dirigido a lograr una glucemia casi normal, se asocia con poca frecuencia de hipoglucemia en la DMNID, al contrario de lo que sucede en la DMID. Aunque relativamente rara, la hipoglucemia por sulfonilureas puede ser prolongada. Cuando se usa como monoterapia, ni la acarbosa ni el metformin causan hipoglucemia; sin embargo, si se combinan con sulfonilurea o insulina la frecuencia de hipoglucemia severa puede aumentar.

Las sulfonilureas son medicamentos que se administran por vía oral y que actúan principalmente al estimular la secreción endógena de insulina.¹¹⁵ Sus efectos hipoglucemiantes se observaron por primera vez como un efecto colateral al investigar una sulfonamida. Aunque las sulfonilureas disminuyen la resistencia a la insulina, este efecto parece participar muy poco, si es que algo, en la reducción de los niveles de glucemia. En promedio, las sulfonilureas disminuyen los niveles de HbA_{1c} en uno a dos por ciento. Las sulfonilureas no tienen efecto ni función en el tratamiento de la DMID, y no suelen ser eficaces en pacientes con DMNID no obesos. En los Estados Unidos existen varias sulfonilureas disponibles [ver tabla 12]. Aunque más potentes al compararlos en miligramos, los agentes de segunda generación no son más eficaces que los fármacos de primera generación en sus dosis máximas. Hasta el 20 por ciento de los pacientes con DMNID que comienzan el tratamiento con sulfonilureas no logran una respuesta hipoglucémica adecuada a dosis máximas (a estos pacientes se les considera fracasos primarios), y cada año, el 10 a 15 por ciento adicional de pacientes que inicialmente respondieron a estos medicamentos, fallan (fracasos secundarios). Muchas de las interacciones farmacológicas y los efectos adversos de las sulfonilureas de primera generación no ocurren o se reducen con los agentes de segunda generación. Aunque la hipoglucemia secundaria a sulfonilureas no es frecuente, suele ser más prolongada y peligrosa que la secundaria a insulina. Se ha observado mayor frecuencia de hipoglucemia en pacientes que recibieron dosis iniciales de sulfonilureas de segunda generación, y debe tenerse cuidado para indicar dosis bajas al inicio, que pueden aumentarse según se requiera. El tratamiento con sulfonilureas suele asociarse con incremento de peso. Por último, el Programa Multicéntrico del Grupo Universitario de Diabetes ha demostrado mayor riesgo de mortalidad cardiovascular asociada con la tolbutamida,¹¹⁶ un efecto que puede ser común para todos estos medicamentos.

Tabla 12 Sulfonilureas disponibles en la actualidad en los Estados Unidos

<i>Nombre genérico</i>		<i>Rango de la dosis diaria* (mg)</i>	<i>Duración (hr)</i>	<i>Comentarios</i>
Primera generación	Cloropropamida	100-750	>36	Efecto parecido al disulfiram, puede causar hiponatremia o hipoglucemia prolongada, administrar una vez al día
	Tolbutamida	500-3,000	6-12	Se metaboliza en el hígado, es la sulfonilurea más segura para usarse en pacientes con insuficiencia renal
	Acetohexamida	250-1,500	12-18	Se metaboliza en el hígado a metabolitos activos
	Tolazamida	100-1,000	12-24	--
Segunda generación	Gliburide	2.5-20	18-24	Se administra una a dos veces al día a menos de que el paciente desarrolle hipoglucemia; tiene menos efectos colaterales e interacciones farmacológicas que los medicamentos de primera generación
	Glipizide	5-40	12-18	Administrar una a dos veces al día
	Glimepiride	1-8	24	Administrar una vez al día

* Si la dosis máxima de un agente oral es ineficaz, es poco probable que el cambio a otra sulfonilurea dé mejor resultado.

La biguanida metformin es una adición relativamente nueva a los medicamentos disponibles en los Estados Unidos para el tratamiento de la DMNID, aunque se ha usado en Canadá y Europa por más de 20 años.¹¹⁷ El metformin tiene un mecanismo de acción diferente al de las sulfonilureas, disminuyendo principalmente la salida de glucosa del hígado. A diferencia de las sulfonilureas, el metformin es eficaz en pacientes tanto obesos como no obesos y no se asocia con hipoglucemia o aumento de peso. Su potencia es semejante a la de las sulfonilureas, disminuyendo la HbA_{1c} glucosilada en uno a dos por ciento. Los efectos adversos más comunes del metformin son gastrointestinales, causa distensión abdominal, molestia o incluso diarrea en alrededor del 10 por ciento de los pacientes. Este efecto adverso puede disminuirse aumentando la dosis en forma lenta. La acidosis láctica, un efecto potencialmente fatal que ocurrió con más frecuencia con la biguanida fenformin, es rara con el metformin (tres episodios por 100,000 paciente-años). El riesgo de acidosis láctica está aumentado en los pacientes con menor velocidad de la filtración

glomerular (creatinina sérica > 1.4 mg/dl en las mujeres y > 1.5 mg/dl en los varones) y con falla circulatoria (v.gr., insuficiencia cardiaca congestiva o choque). Debido a las consecuencias potencialmente fatales de la acidosis láctica, los pacientes deben vigilarse y seguirse en forma cuidadosa. El metformin puede usarse como monoterapia o en combinación con sulfonilureas en pacientes en los que fracase el tratamiento con sulfonilureas.¹¹⁸

Otro agente relativamente nuevo de administración por vía oral que puede usarse para tratar la DMID y la DMNID es el inhibidor de la α -glucosidasa, acarbosa. Este medicamento no absorbible actúa como la fibra dietética, disminuyendo la velocidad de absorción de los carbohidratos al inhibir en forma competitiva a las enzimas de la pared intestinal que digieren a los polisacáridos en monosacáridos absorbibles. El resultado es un menor incremento de la glucemia en el periodo posprandial. La acarbosa es un poco menos potente que las sulfonilureas y el metformin, disminuyendo la HbA_{1c} en 0.5 a 1.5 por ciento. Sin embargo, es eficaz en todos los pacientes diabéticos, incluyendo DMID, y puede usarse como monoterapia o en combinación con alguna de los otros medicamentos hipoglucemiantes disponibles.¹¹⁹ Cuando se usó como monoterapia, la acarbosa no se asoció con hipoglucemia o aumento de peso. La llegada de polisacáridos sin digerir al intestino grueso causa aumento en la formación de gas intestinal, lo que disminuye la tolerancia al medicamento en algunos pacientes.

El tratamiento más novedoso para la DMNID es el tiazolidinedione troglitazone, un agente insulinomimético. En dosis de 200 a 800 mg al día, el troglitazone disminuye la HbA_{1c} en 0.5 a 1.0 por ciento y mejora los niveles de triglicéridos con menos insulina y sin aumento significativo de peso u otros efectos adversos serios.¹²⁰

La insulina es el agente hipoglucemiante más eficaz y, debido a que la dosis no tiene un límite superior, casi siempre puede encontrarse una dosis eficaz. En la DMNID la dosis total de insulina puede ser más importante que el perfil de su administración, a diferencia de la DMID, en la que es crucial seguir un esquema de administración fisiológico. Generalmente se requieren dosis altas (50 a más de 100 U/día) para alcanzar niveles normales de glucemia en los pacientes obesos con DMNID.^{54,55,121-123} La insulina puede administrarse en fórmula intermedia o de acción prolongada en la mañana o al momento de acostarse, en los esquemas llamados mixtos (con insulina de acción rápida e intermedia) antes del desayuno o antes del desayuno y la cena, o en fórmulas con combinaciones fijas. Aunque algunos pacientes con DMNID, como los que no tienen sobrepeso, los que tienen hiperglucemia severa con pérdida de peso o cetosis, o los que tienen niveles muy altos de triglicéridos, deben iniciar con insulina como tratamiento de elección, la mayoría de los médicos reservan la insulina para cuando han fallado los agentes orales más débiles. Debido a que la mayoría de los pacientes con DMNID que inician agentes orales eventualmente requieren insulina para mantener una glucemia casi normal, los agentes orales deben considerarse como una medida temporal.

La resistencia a usar insulina con más frecuencia o en forma más agresiva, por los médicos y pacientes, parece residir en la necesidad de inyectarse y el temor a los efectos adversos, incluyendo la hipoglucemia y el aumento de peso. De hecho, incluso cuando se usa en dosis altas, el tratamiento con insulina rara vez

causa hipoglucemia severa en pacientes con DMNID.^{122,123} Además, la mayoría de los estudios que han comparado la inyección de insulina con el tratamiento oral con una sulfonilurea en pacientes con DMNID demuestran niveles de cumplimiento semejantes.^{122,124} Es obvio que deben tomarse en cuenta las preferencias del paciente e individualizar la elección de los agentes terapéuticos.

Se ha propuesto el tratamiento combinado para el manejo de la DMNID, por lo general para cuando falla la monoterapia. Una de las estrategias propuestas combina las sulfonilureas y la insulina. Al usar el efecto ahorrador de insulina de las sulfonilureas, este tratamiento logra concentraciones de glucemia semejantes con dosis de insulina cinco a 20 por ciento menores que si se usara insulina sola.¹²⁵ Aunque pueden lograrse los mismos resultados metabólicos con dosis de insulina más altas, algunos investigadores tienen la hipótesis de que los niveles (o dosis) más altos de insulina pueden ser aterogénicos, por lo que deben evitarse. La asociación entre la concentración de insulina y la enfermedad coronaria se estableció en varios estudios amplios de población que incluyeron a los pacientes con diabetes, y existen pocos datos que sugieran que el disminuir las concentraciones de insulina en los pacientes con DMNID mejore la evolución. Además, aunque las dosis de insulina pueden disminuirse con la terapia combinada, las concentraciones de insulina no son significativamente diferentes que con la administración solo de insulina. Por lo tanto, debido al mayor costo, posibilidad de interacciones medicamentosas, efectos colaterales y complicaciones, y por el menor cumplimiento cuando se usan los dos medicamentos, no se recomienda el tratamiento combinado en forma rutinaria.

Pueden usarse en forma eficaz otras combinaciones, incluyendo metformin y sulfonilureas¹¹⁸ o acarbosa y cualquiera de los otros agentes hipoglucemiantes,¹¹⁹ aunque con mayor costo y riesgo de hipoglucemia que con la insulina sola.

EJERCICIO

Las prescripciones de ejercicio para los pacientes con DMNID tienen por objeto disminuir el peso corporal, aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar la condición cardiovascular. Debido a que los pacientes con DMNID tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, los enfermos que comienzan un nuevo esquema de ejercicio deben someterse a un estudio electrocardiográfico y, si es necesario, a una prueba de estrés con ejercicio. Al igual que los pacientes con DMID y neuropatía periférica, los enfermos con DMNID y neuropatía, pies insensibles o circulación limitada tienen mayor riesgo de sufrir traumatismos en los pies durante los deportes de alto impacto.

TRATAMIENTO INNOVADOR Y EXPERIMENTAL PARA LA DMNID

Se han desarrollado varios principios terapéuticos novedosos para tratar la DMNID. El péptido-I-(7-37) semejante a glucagon (GLP-I-[7-37]), un polipéptido natural que es procesado por las células intestinales L a partir de la molécula de preproglucagon, ha demostrado tener potentes efectos sobre la secreción y síntesis de insulina. Además, el GLP-I(7-37) inhibe la secreción de glucagon y quizá retrasa el vaciamiento gástrico, contribuyendo a su efecto reductor de la glucemia. Su administración intravenosa o subcutánea

mejora la hiperglucemia en pacientes con DMNID sin riesgo de hipoglucemia.¹²⁶ Por último, se ha iniciado un estudio multicéntrico extenso, el Programa de Prevención de Diabetes, para determinar si es posible prevenir o retrasar la DMNID en voluntarios con riesgo alto por tener una tolerancia a la glucosa deteriorada.

COMA HIPEROSMOLAR, HIPERGLUCEMICO, NO CETOSICO

El coma hiperosmolar, hiperglucémico, no cetósico se asocia con hiperglucemia grave (> 600 mg/dl), pero por definición no con cetosis o cetoacidosis. La depleción de volumen es importante (con una deficiencia promedio de líquido de 25 por ciento del agua corporal total) y la osmolaridad sérica es mayor de 350 mOsm/kg. La combinación de una enfermedad, medicamentos o tratamiento nutricional que exacerbe en forma aguda la hiperglucemia (v.gr., tratamiento esteroideo o alimentación por sonda con soluciones de carbohidratos concentrados) con la falla o incapacidad para sustituir las pérdidas de líquidos, precipita deshidratación grave, obnubilación y, al final, estado de coma. Es necesario identificar y tratar los efectos precipitantes, incluyendo las infecciones. La deshidratación hiperosmolar se trata con solución salina hipotónica (al medio normal) para remplazar tanto los solutos como el agua libre. La infusión de insulina en dosis bajas es eficaz para disminuir la concentración de glucosa. A diferencia de la cetoacidosis diabética, la mortalidad por el coma hiperosmolar, hiperglucémico, no cetósico puede ser hasta del 50 por ciento, lo que quizá se explique por la edad de las personas afectadas y por la gravedad de los factores precipitantes. Después de que se trata el episodio inicial con frecuencia los pacientes no requieren ya insulina.

Complicaciones

Todas las formas de diabetes mellitus se acompañan de un espectro semejante de complicaciones microvasculares y neurológicas. Las complicaciones como la retinopatía y la nefropatía son específicas de la diabetes; por el contrario, las complicaciones macrovasculares, incluyendo la enfermedad cardíaca, vascular periférica y cerebrovascular, ocurren también en población no diabética. Sin embargo, el riesgo de enfermedades macrovasculares en la población diabética es mayor que en la población general.

El desarrollo de complicaciones a largo plazo en el paciente diabético transforma una enfermedad metabólica relativamente benigna, aunque difícil de manejar, en un padecimiento devastador con gran morbilidad y mortalidad. La evolución clínica de los pacientes con DMID suele incluir alteraciones visuales o ceguera, insuficiencia renal y trastornos vasculares [ver *tabla 13*]. El riesgo de sufrir estas complicaciones se reduce 35 a 76 por ciento con el tratamiento intensivo de la diabetes [ver *antes*, Metas del tratamiento para la glucemia: DCCT].

Tabla 13 Evolución clínica de la DMID en la época de la insulina

<i>Trastorno</i>	<i>Prevalencia acumulada (%)</i>
• Deterioro visual	14
• Ceguera	16
• Insuficiencia renal	35
• Enfermedad cerebrovascular	10
• Amputación	12
• Infarto del miocardio	25
• Supervivencia promedio después del diagnóstico	36 años
• Edad promedio de muerte	49 años
• Mortalidad después de los 25 años de edad, comparada con no diabéticos	20:1

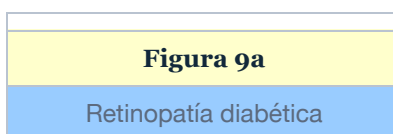
Aunque la incidencia de las complicaciones específicas puede variar un poco en cada tipo de diabetes, su expresión clínica es idéntica. La causa del gran número de complicaciones no se conoce. Sin embargo, debido a que ocurren en formas de diabetes que son diferentes desde el punto de vista genético pero que tienen un trastorno metabólico en común, es posible que alguna de las características metabólicas de la diabetes sea la que ocasione las complicaciones. No se sabe si la hiperglucemia per se causa estas complicaciones, quizá por glucosilación de las proteínas de la membrana o por otros mecanismos. Estudios intervencionistas realizados en modelos animales apoyan el papel central de la hiperglucemia para causar complicaciones específicas de la diabetes (la llamada hipótesis de la glucosa), y aún más los resultados del DDCT. Un estudio semejante al DCCT realizado en japoneses apoya un beneficio semejante del tratamiento intensivo sobre las complicaciones a largo plazo de la DMNID.¹⁰⁸

Se han identificado otros factores de riesgo para las complicaciones de la diabetes además de la hiperglucemia. El más poderoso es la duración de la enfermedad. La hipertensión es un factor de riesgo para la nefropatía, y el embarazo (en la DMID) es un factor de riesgo para la progresión de la retinopatía.^{127,128} Por último, puede existir un componente genético que incluya el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo.

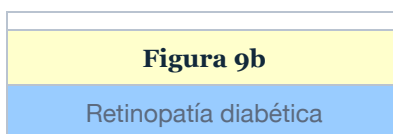
RETINOPATIA

Si la evolución de la diabetes es la suficiente, se desarrolla retinopatía en casi todos los pacientes con DMID y en la mayoría de los que tienen DMNID. Después de 15 años de evolución con tratamiento convencional, más del 95 por ciento de los enfermos con DMID tienen retinopatía clínica.¹²⁷ La forma más frecuente de retinopatía es la no proliferativa (también llamada retinopatía de fondo). Comienza con la pérdida de los pericitos, las células que apoyan a los vasos de la retina y progresa para formar

microaneurismas característicos que son visibles por oftalmoscopia directa [ver figura 9a]. Los microaneurismas, que miden 50 a 100 μm de diámetro, pueden ocurrir en cualquier parte de la retina, pero tienden a acumularse cerca de la mácula, la porción de la retina responsable de la visión central y de la agudeza visual. Se forman hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) cuando los microaneurismas sangran. La salida de suero ocasiona la formación de exudados duros. Estas lesiones suelen ser benignas hasta que ocurren cerca de la mácula y en número suficiente para causar edema macular, que puede lesionar la visión central y la agudeza visual.



Al progresar la retinopatía los capilares terminales se obstruyen y la retina sufre isquemia. Aparecen infartos de la capa nerviosa como exudados suaves (los llamados exudados algodonosos). En respuesta a la isquemia proliferan vasos de la superficie de la retina y hacia el vítreo, lo que explica el nombre de retinopatía proliferativa [ver figura 9b]. Los nuevos vasos son muy frágiles y pueden sangrar dentro del vítreo, causando pérdida temporal de la visión hasta que la sangre se reabsorbe. Los vasos proliferantes que son mayores de un cuarto del diámetro del disco óptico y que ocurren dentro de un diámetro de disco alrededor del mismo tienen más posibilidades de sangrar. Cuando la sangre del vítreo se reabsorbe se forman cicatrices, y la tracción sobre la retina puede ocasionar desprendimiento de la misma, con pérdida importante y permanente de la visión.

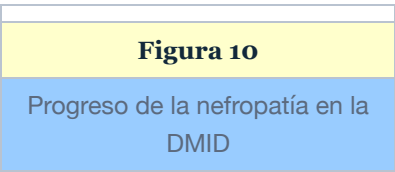


Se ha demostrado que el tratamiento con laser para la retinopatía proliferativa y el edema macular conserva la visión.^{130,131} El papel del internista y del oftalmólogo consiste en detectar y tratar los casos de retinopatía que requieren tratamiento con laser antes de que ocurra daño irreversible. Aunque la fotografía de fondo de ojo es la forma más sensible para detectar retinopatía, los oftalmólogos e incluso los internistas bien entrenados pueden detectarla.¹³² Es preferible realizar el examen con la pupila dilatada. Debido a que la retinopatía casi nunca ocurre antes de cinco años de evolución de la DMID, los estudios oftalmológicos periódicos deben iniciarse hasta ese momento. En vista de que la duración de la DMNID es mucho más difícil de establecer con seguridad, se recomienda realizar exámenes anuales, comenzando en el momento del diagnóstico. Se sabe que el embarazo es un factor de riesgo para la progresión de la retinopatía en la DMID, y se recomiendan los estudios oculares frecuentes durante este periodo. Por último, los pacientes con cicatrización y detritos importantes del vítreo y desprendimiento de la retina pueden ser sometidos a vitrectomía. Durante este procedimiento de alto riesgo se extirpan las cicatrices fibroproliferativas y si es posible se intenta pegar de nuevo la retina, remplazando el vítreo lleno de

detritos con solución salina. En algunos casos seleccionados la vitrectomía puede restablecer la visión.¹³³

NEFROPATIA

La nefropatía es la complicación diabética que se asocia con mayor mortalidad. Mientras que la gran mayoría de los pacientes diabéticos desarrollan retinopatía, solo el 35 a 45 porciento de los enfermos con DMID y menos del 20 porciento de los que tienen DMNID sufren nefropatía clínica.^{134,135} Se ha identificado ya el mecanismo de progresión de la nefropatía. Esta comienza con excreción ligera de albúmina o microalbuminuria (concentración urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/24 hr), tan pronto como a los cinco años de evolución de la DMID. Esta llamada nefropatía incipiente progresa a macroalbuminuria (i.e., niveles de albúmina en orina > 300 mg/24 hr medidos por medio de una tira reactiva de proteinuria positiva o por recolección de orina de 24 hr) con hipertensión asociada después de 12 a 20 años de duración de la DMID. Al final se desarrolla síndrome nefrótico y disminución en la velocidad de filtración glomerular (VFG), que progresa a insuficiencia renal terminal (IRT) [ver figura 10].^{136,137} A diferencia del riesgo de retinopatía, el riesgo de nefropatía no continúa aumentando con la duración de la enfermedad.¹²⁷ Si no existe proteinuria por cinta reactiva (que es el indicador más confiable de nefropatía diabética), después de 25 a 30 años de duración de la diabetes, el riesgo de desarrollar nefropatía comienza a disminuir. La duración de la diabetes y quizá la historia familiar de hipertensión son factores de riesgo de nefropatía,¹³⁸ mientras que el control de la glucemia no se ha identificado en forma clara como un factor de riesgo. El control de hipertensión y el uso de dietas bajas en proteínas pueden disminuir la velocidad de deterioro de la VFG en las etapas tardías de la nefropatía.¹³⁹⁻¹⁴¹ El tratamiento intensivo de la diabetes disminuye la progresión y quizá previene el desarrollo de microalbuminuria y proteinuria positiva con cinta reactiva (concentración de albumina en orina > 300 mg/24 hr).^{8,145,146} No se sabe si el tratamiento intensivo de la diabetes afecta la progresión de la microalbuminuria a IRT.



Los pacientes diabéticos con IRT pueden ser tratados con trasplante, hemodiálisis o diálisis peritoneal. La hemodiálisis se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de hemorragia retiniana por las grandes fluctuaciones en la presión arterial y el uso de anticoagulantes. Por lo tanto, el trasplante y la diálisis peritoneal son los tratamientos preferidos.

NEUROPATIA

La neuropatía en la diabetes tiene manifestaciones muy diversas. La más frecuente es la neuropatía sensorimotora periférica simétrica, que se presenta como adormicimiento u hormigueo en los ortejos o

pies. Los síntomas suelen ser poco molestos y no requieren tratamiento específico. Con frecuencia los pacientes mencionan que estos síntomas desaparecen con el tiempo, porque al empeorar la neuropatía las parestesias y disestesias son sustituidas por hipoestesia y anestesia. El pie insensible se vuelve vulnerable a los traumatismos, y las úlceras en pies neuropáticos son causa frecuente de hospitalización y amputación. En raros casos la neuropatía periférica es dolorosa, con disestesias que interfieren con el sueño y la actividad. Los antidepresivos tricíclicos, la fenitoína y la carbamacepina, suelen tener alguna eficacia en estos casos. Se ha demostrado que la capsaicina, un tratamiento tópico que depleta la sustancia P, neurotransmisor modulador del dolor a través de las fibras nociceptivas tipo C, tiene alguna eficacia.¹⁴⁷ Deben evitarse los narcóticos porque la posibilidad de adicción es alta. El DCCT demostró un beneficio importante del tratamiento intensivo en la neuropatía diabética.⁸ Para los pacientes cuyos pies tienen riesgo de ulceración, se ha demostrado que la educación para cuidar e inspeccionar los pies disminuye los traumatismos y las hospitalizaciones.¹⁴⁸

Entre otras formas de neuropatía periférica se incluyen las mononeuropatías, los síndromes de atrapamiento y la neuropatía autonómica. Las mononeuropatías, que por lo general son asimétricas, afectan nervios craneales o periféricos y se piensa que son secundarias a oclusión vascular, con infartos nerviosos subsecuentes. Los síndromes de atrapamiento, como el síndrome del túnel carpiano, ocurren con más frecuencia en diabéticos que en no diabéticos. Por último, la neuropatía autonómica puede afectar los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y genitourinario. Los síndromes clínicos incluyen gastroparesia diabética, caracterizada por retraso en el vaciamiento gástrico, así como los siguientes síntomas: saciedad temprana, sensación de plenitud, náusea y vómito. La diarrea diabética se manifiesta por diarrea e incontinencia nocturnas que alternan con constipación. La neuropatía produce taquicardia en reposo con hipotensión postural. La neuropatía genitourinaria provoca impotencia e hipotonía, o atonía de la vejiga, lo que produce incontinencia por rebosamiento. La gastroparesia se trata en forma eficaz con metoclopramida, y la diarrea diabética con clonidina;^{149,150} la impotencia puede manejarse con inyecciones de vasodilatadores en el pene o con prótesis implantables o equipos de vacío.^{151,152}

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular no es específica de la diabetes. Sin embargo, el riesgo de enfermedad cardíaca aumenta dos a casi 10 veces en la DMNID.¹⁵³ El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en las mujeres diabéticas (comparadas con las no diabéticas) es incluso mayor que para los varones, porque la diabetes anula el efecto protector que normalmente confieren los estrógenos. Existen numerosos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular asociada con DMNID, incluyendo obesidad, hipertensión, dislipidemia (reducción de LAD y LMBD altas con LBD pequeñas densas) e hiperglucemia. Un estudio de supervivencia de la cohorte del Estudio original de Framingham ha demostrado que la concentración de HbA_{1c} se asocia con la ocurrencia de enfermedad cardíaca en las mujeres, independientemente de los otros factores de riesgo conocidos.¹⁵⁴ El desarrollo de nefropatía tanto en la DMID como en la DMNID constituye un riesgo especial para mayor enfermedad coronaria.

La incidencia de enfermedad vascular periférica y cerebrovascular también está aumentada en pacientes

con diabetes, y estos trastornos originan una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos. La combinación de neuropatía periférica y enfermedad vascular periférica provoca un aumento de 40 veces en el riesgo de amputaciones en la población diabética en relación con la población general.

Reconocimientos

Figuras 1, 3, 6, 8 y 10 Janet Betries.

Figuras 2, 4, 5 y 9 Andy Christie.

Tabla 1 Adaptada de "Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance", por la National Diabetes Data Group, en *Diabetes* 28: 1039, 1979. Utilizada con autorización.

Tabla 2 Datos de intolerancia a la glucosa derivados de "Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in U.S. Population Aged 20-74 Yr" por M.I. Harris, W.C. Hadeen, W.C. Knowler y cols, en *Diabetes* 36: 523, 1987. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 12:141, 1922
2. Burrow GN, Hazlett BE, Phillips MJ: A case of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 306:340, 1982 [PMID 7033790]
3. Zinman B: The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 321:363, 1989
4. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al: [Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin. *Diabetes* 43:396, 1994 [PMID 8314011]
5. Nathan DM, Fogel H, Norman D, et al: Long-term metabolic and quality of life results with pancreatic/renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 52:85, 1991 [PMID 1858159]
6. Robertson AP: Pancreatic and islet transplantation for diabetes-cures or curiosities? *N Engl J Med* 327:1861, 1992
7. Lanza RP, Sullivan SJ, Chick WL: Islet transplantation with immunoisolation. *Diabetes* 41:1503, 1992 [PMID 1446791]

8. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977, 1993
9. Gough DA, Armour JC: Development of the implant glucose sensor-what are the prospects and why is it taking so long? Diabetes 44:1005, 1995
10. Selam J-L, Micossi P, Dunn FL, et al: Clinical trial of programmable implantable insulin pump for type I diabetes. Diabetes Care 15:877, 1992
11. Himsworth HP: Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. Lancet 1:117, 1936
12. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986
13. Leahy JL: Natural history of b-cell dysfunction in NIDDM. Diabetes Care 13:992, 1990
14. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039, 1979
15. Neufield M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine (Baltimore) 60:355, 1981
16. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183, 1997
17. LaPorte R, Matsushima M, Chang YF: Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. Diabetes in America, 2nd ed. Harris M, Ed. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, NIH Publication No 95-1468, 1995, p 37 [see *Web link*]
18. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. Diabetes 36:523, 1987
19. King H, Zimmet P: Trends in the incidence and prevalence of diabetes: non-insulin dependent diabetes mellitus. World Health Stat Q 41:190, 1988 [PMID 2466380]
20. Bennett PH, Bogardus C, Tuomilehto J, et al: Epidemiology and natural history of NIDDM: nonobese and obese. International Textbook of Diabetes. Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, et al, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England, 1992, p 148

21. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 119:71, 1984 [PMID 6691337]
22. Savage PJ, Bennett PH, Senter RG, et al: High prevalence of diabetes in young Pima Indians: evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. *Diabetes* 28:937, 1979 [PMID 478185]
23. Zimmet P, Taft P, Guinea A, et al: The high prevalence of diabetes mellitus on a Central Pacific island. *Diabetologia* 13:111, 1977 [PMID 852640]
24. Rowley MJ, MacKay IR, Chen Q-Y, et al: Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 41:548, 1992 [PMID 1607079]
25. Greenbaum CJ, Palmer JP, Nagataki S, et al: Participating labs improved specificity of ICA assays in the Fourth International Immunology of Diabetes Exchange Workshop. *Diabetes* 41:1570, 1992 [PMID 1446798]
26. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al: A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371:130, 1994 [PMID 8072542]
27. Oats JN, Beischer NA, Grant PT: The emergence of diabetes and impaired glucose tolerance in women who had gestational diabetes. *Gestational Diabetes*. Weiss PA, Coustan DR, Eds. Springer-Verlag, New York, 1988, p 199
28. Tattersall RB: Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 43:339, 1974
29. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al: Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356:162, 1992 [PMID 1545870]
30. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330:962, 1994
31. Jarrett JJ, McCartney P, Keen H: The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22:79, 1982
32. Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, et al: Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall Study. *J Chron Dis* 32:721, 1979
33. Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, et al: Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 13:762, 1990 [PMID 2201499]
34. Faustman D, Eisenbarth G, Daley J, et al: Abnormal T-lymphocyte subsets in type I diabetes. *Diabetes* 38:1462, 1989 [PMID 2533573]

35. Palmer JP, McCulloch DK: Prediction and prevention of IDDM-1991. *Diabetes* 40:943, 1991 [PMID 1860558]
36. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, et al: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347:151, 1990 [PMID 1697648]
37. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al: Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45:926, 1996 [PMID 8666144]
38. Roep BO: T-cell responses to autoantigens in IDDM: the search for the Holy Grail. *Diabetes* 45:1147, 1996
39. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, et al: Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87, 1981 [PMID 7193616]
40. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK: Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 43:799, 1988 [PMID 3057885]
41. Baisch JM, Weeks T, Giles R, et al: Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 322:1836, 1990 [PMID 2348836]
42. Yalow RS, Berson SA: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects: determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes* 9:254, 1960
43. Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157, 1960
44. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC: Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 24:366, 1983 [PMID 6347784]
45. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, et al: Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 60:80, 1976
46. Moller DE, Flier JS: Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 325:938, 1991 [PMID 1881419]
47. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, et al: Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 352:73, 1991 [PMID 1648180]
48. DeFronzo RA: The triumvirate: b-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667, 1988
49. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 42:222, 1976 [PMID 1262429]

50. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, et al: Effects of dietary treatment on serum insulin and proinsulin response in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes* 38:262, 1989 [PMID 2644145]
51. Cerasi E, Luft R: The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 55:278, 1967 [PMID 5338206]
52. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC: Abnormal glucose regulation of insulin secretion in models of reduced B-cell mass. *Diabetes* 33:667, 1984 [PMID 6203798]
53. Turner RC, Holman RR: Beta cell function during insulin or chlorpropamide treatment of maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 27(suppl 1):241, 1978
54. Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, et al: Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 33:634, 1984 [PMID 6376219]
55. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 34:222, 1985 [PMID 3882489]
56. Blackshear PJ, Shulman GI, Roussell AM, et al: Metabolic response to three years of continuous, basal rate intravenous insulin infusion in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 61:753, 1985 [PMID 3897260]
57. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, et al: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 318:1217, 1988 [PMID 3283552]
58. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909, 1990 [PMID 2240915]
59. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR: Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 318:1225, 1988 [PMID 3283553]
60. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321:337, 1989 [PMID 2664520]
61. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, et al: Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 273:1855, 1995 [PMID 7776502]

62. Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al: Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 313:756, 1985 [PMID 2983222]
63. Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309:159, 1983 [PMID 6408476]
64. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al: Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. *N Engl J Med* 292:985, 1975 [PMID 804137]
65. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual b-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 65:30, 1987
66. Podolsky S: Hyperosmolar nonketotic coma in the elderly diabetic. *Med Clin North Am* 62:815, 1978
67. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, et al: Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 39:1381, 1990 [PMID 2121568]
68. Holman RR, Turner RC: The basal plasma glucose: a simple relevant index of maturity-onset diabetes. *Clin Endocrinol* 14:279, 1980
69. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, et al: Retinopathy in older type II diabetics: association with glucose control. *Diabetes* 35:797, 1986 [PMID 3721064]
70. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al: Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 311:953, 1984 [PMID 6472421]
71. Singer DE, Samet JH, Coley CM, et al: Screening for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 109:639, 1988 [PMID 3138934]
72. Cahill GF Jr, Etzwiler LD, Freinkel N: "Control" and diabetes (editorial). *N Engl J Med* 294:1004, 1976 [PMID 1256496]
73. Siperstein MD, Foster DW, Knowles HC, et al: Control of blood glucose and diabetic vascular disease (editorial). *N Engl J Med* 296:1060, 1977
74. Ingelfinger FJ: Debates on diabetes. *N Engl J Med* 296:1228, 1977
75. Ballantyne AJ, Loewenstein A: The pathology of diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol UK* 63:95, 1943

76. Kimmelstiel P, Wilson C: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12:83, 1936
77. Engerman R, Bloodworth JM Jr, Nelson S: Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 26:760, 1977
78. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102:520, 1984
79. Nathan DM: Modern management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 72:1365, 1988
80. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, et al: The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 310:341, 1984
81. Management of diabetes mellitus in pregnancy. ACOG Technical Bulletin 92:1, 1986
82. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al: Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 6:219, 1983
83. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 71:921, 1981 [PMID 7032287]
84. Nathan DM: Inferences and implications: do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM? *Diabetes Care* 18:251, 1995
85. Malone JI, Rosenbloom AL, Grgic A, et al: The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child* 130:1324, 1976 [PMID 998574]
86. Frishman D, Ardito DM, Graham SM: Performance of glucose monitors. *Lab Med* 23:179, 1992
87. Larsen ML, Horder M, Mogensen EF: Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 323:1021, 1990 [PMID 2215560]
88. Halle J-P, Lambert J, Lindmayer I, et al: Twice-daily mixed regular and NPH insulin injections with new jet injector versus conventional syringes: pharmacokinetics of insulin absorption. *Diabetes Care* 9:279, 1986
89. Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, et al: Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med* 303:1313, 1980 [PMID 7001229]
90. Nathan DM, Lou P, Avruch J: Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I diabetes: a crossover study. *Ann Intern Med* 97:31, 1982 [PMID 7046554]

91. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 90:450, 1991
92. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al: Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Med* 100:412, 1996 [PMID 8610727]
93. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus: 1986 position statement. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 10:126, 1987
94. Jenkins DJA, Wolever TMS, Wong GS, et al: Glycemic responses to foods: possible differences between insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 40:971, 1984
95. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE: The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 117:551, 1983 [PMID 6405612]
96. Page M, Alberti KGMM, Greenwood R, et al: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 2:687, 1974 [PMID 4855253]
97. Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE, et al: Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603, 1982 [PMID 6815530]
98. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 105:836, 1986 [PMID 3096181]
99. Keller U, Berger W: Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 29:87, 1980 [PMID 6766411]
100. Cryer PE, Gerich JE: Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 313:232, 1985 [PMID 2861565]
101. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 10:95, 1987
102. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32:134, 1983 [PMID 6337896]
103. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987 [PMID 3553949]

104. Cranston I, Lomas J, Maran A, et al: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344:283, 1994 [PMID 7914259]
105. Faustman D, Coe C: Prevention of xenograft rejection by masking donor HLA class I antigens. *Science* 252:1700, 1991 [PMID 1710828]
106. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, et al: Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. *Diabetes* 39:515, 1990 [PMID 2108071]
107. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 37:1514, 1988
108. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103, 1995 [PMID 7587918]
109. Hadden DR, Montgomery DAD, Skelly RJ, et al: Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *Br Med J* 3:276, 1975 [PMID 1148773]
110. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, et al: Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes: a longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 17:372, 1994 [PMID 8062602]
111. Wing RR, Jeffery RW: Outpatient treatments of obesity: a comparison of methodology and clinical results. *Int J Obes* 3:261, 1979 [PMID 395116]
112. Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, et al: Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses. *Diabetes Care* 10:563, 1987
113. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR: Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 13:1044, 1990
114. Singer DE, Coley CM, Samet JH, et al: Tests of glycemia in diabetes mellitus: their use in establishing diagnosis and in treatment. *Ann Intern Med* 110:125, 1989 [PMID 2642375]
115. Groop LC: Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737, 1992
116. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes: supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. University Group Diabetes Program.

Diabetes 25:1129, 1976

117. Bailey CJ: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15:755, 1992
118. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541, 1995 [PMID 7623902]
119. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 121:928, 1994 [PMID 7734015]
120. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, et al: Effects of troglitazone, a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 19:151, 1996 [PMID 8718436]
121. Glaser B, Leibovich G, Nesher R, et al: Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 118:365, 1988 [PMID 3293339]
122. Nathan DM, Roussel A, Godine JE: Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 108:334, 1988 [PMID 3124685]
123. Colwell JA: The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus: implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 124:131, 1996
124. Diehl AK, Sugarek NJ, Bauer RL: Medication compliance in non-insulin-dependent diabetes: a randomized comparison of chlorpropamide and insulin. *Diabetes Care* 8:219, 1985 [PMID 3891264]
125. Peters AL, Davidson MB: Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 115:45, 1991 [PMID 1828656]
126. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, et al: Insulinotropic action of glucagon-like peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15:270, 1992 [PMID 1547685]
127. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al: Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 317:1390, 1987 [PMID 3317040]
128. Klein BEK, Moss SE, Klein R: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13:34, 1990
129. Palmberg P, Smith M, Waltman S, et al: The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 88:613, 1981 [PMID 7267029]

130. Aiello LP, Avery RL, Arrig PG, et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480, 1994 [PMID 7526212]
131. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 88:583, 1981
132. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98:766, 1991
133. Nathan DM, Fogel HA, Godine JE, et al: Role of diabetologist in evaluating diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 14:26, 1991 [PMID 1991432]
134. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 103:1644, 1985
135. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al: Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25:496, 1982
136. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, et al: Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 111:788, 1989 [PMID 2817626]
137. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430, 1982 [PMID 6123720]
138. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:140, 1988 [PMID 3336401]
139. Cohen D, Dodds R, Viberti G: Effect of protein restriction in insulin-dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 294:295, 1987
140. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibits progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685, 1982
141. Vasquez B, Flock EV, Savage PJ, et al: Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycaemia. *Diabetologia* 26:127, 1984 [PMID 6714534]
142. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, et al: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 297:1092, 1988 [PMID 2848604]

143. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456, 1993 [PMID 8413456]
144. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al: Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:420, 1994 [PMID 8062609]
145. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 2:1300, 1986 [PMID 2878175]
146. Reichard P, Rosenqvist U: Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Intern Med* 226:81, 1989 [PMID 2671247]
147. Donofrio PD, Walker FO, Hunt VP, et al: Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle controlled study. *Arch Intern Med* 151:2225, 1991
148. Kitzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, et al: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 119:36, 1993
149. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, et al: Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 96:444, 1982 [PMID 7065559]
150. Fedorak RN, Field M, Chang EB: Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 102:197, 1985 [PMID 3966758]
151. . Chen J, Godschalk M, Katz PG, et al: The lowest effective dose of prostaglandin E₁ as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 153:80, 1995 [PMID 7966797]
152. Scott FB, Fishman IJ, Light JK: An inflatable penile prosthesis for treatment of diabetic impotence. *Ann Intern Med* 92:340, 1980 [PMID 7356228]
153. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framing ham Study. *JAMA* 241:2035, 1979 [PMID 430798]
154. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al: Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41:202, 1992 [PMID 1733810]

Figuras

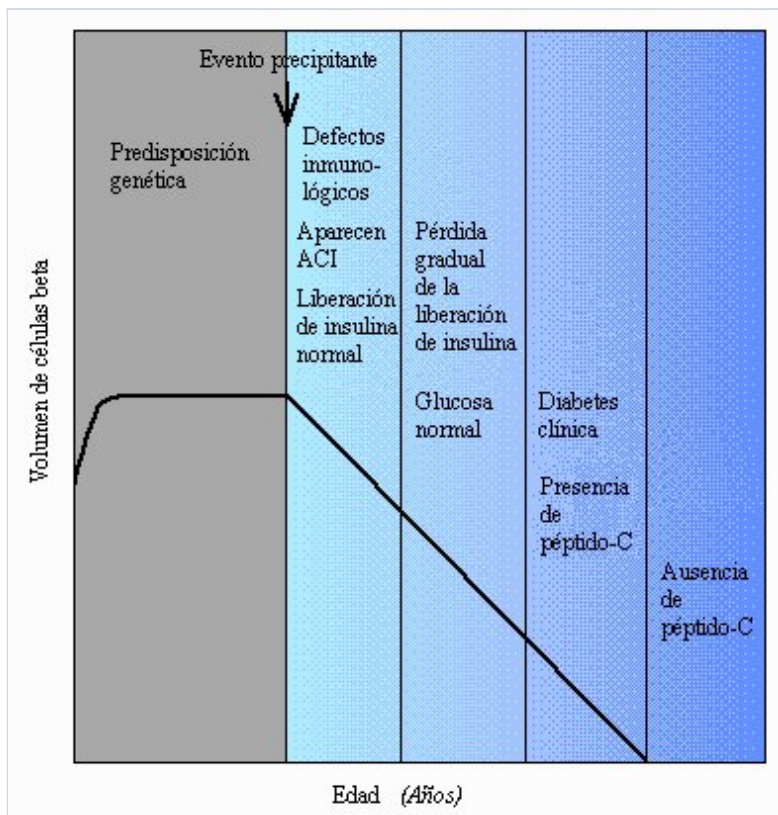


Figura 1 Fases del desarrollo de la DMID y volumen de células beta Gráfica que compara las fases de desarrollo de la DMID y el volumen hipotético de las células beta. Aunque en forma característica la DMID tiene un inicio clínico súbito, éste es precedido por un largo periodo preclínico asintomático. Este periodo puede ser desencadenado por algún evento ambiental en un individuo con predisposición genética. Durante el periodo preclínico las células beta productoras de insulina se destruyen en forma progresiva y aparecen anticuerpos contra las células de los islotes (ACI) hasta una década antes de que aparezca la diabetes clínica. Esta ocurre cuando se ha destruido más del 90 por ciento de las células beta de los islotes o cuando los requerimientos de insulina exceden la capacidad secretora de la masa de células beta disminuida. Puede detectarse la destrucción completa de las células beta por medio de la ausencia de péptido C. La edad de inicio y el tiempo entre los eventos son variables; por ejemplo, la diabetes clínica puede aparecer entre cinco meses y 10 años después de la aparición de las alteraciones inmunológicas.

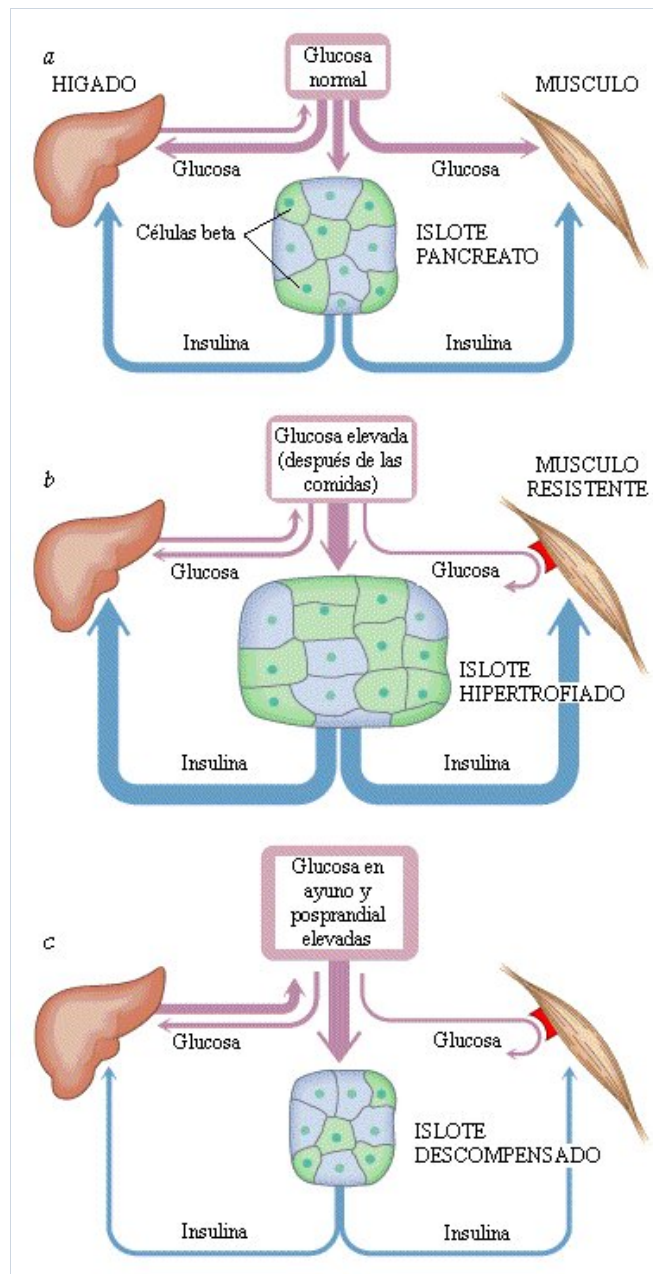


Figura 2 Patrones de secreción de insulina (a) En un individuo no diabético con sensibilidad normal a la insulina, la secreción de insulina es adecuada para mantener la homeostasis normal de la glucosa al promover la captación de glucosa por el hígado y los músculos, y por inhibir la liberación de glucosa hepática y muscular. En el estado en ayuno, la liberación de glucosa hepática mantiene una concentración sérica de glucosa normal y en el estado posprandial la glucosa se almacena en los músculos y el hígado. Las concentraciones de glucosa estimulan la secreción normal de insulina. (b) En individuos con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, los islotes pancreáticos se hipertrofian y la secreción de insulina aumenta para mantener una captación adecuada de glucosa en el hígado y el músculo. Sin embargo, la captación de glucosa por el músculo se altera después de los alimentos y la salida de glucosa del hígado puede comenzar a aumentar. (c) Cuando los individuos que son resistentes a la insulina se descompensan (i.e., cuando la intolerancia a la glucosa progresa a diabetes), disminuye la función de las células beta, causando aumento en la liberación de glucosa hepática e hiperglucemia en ayuno y reduciendo aún más la captación muscular. Los niveles de glucosa elevados en forma crónica aumentan más la resistencia a la

insulina y disminuyen la secreción de la misma, situación denominada glucotoxicidad. La corrección de las concentraciones de glucosa revierte en forma parcial el efecto dañino de la hiperglucemia.

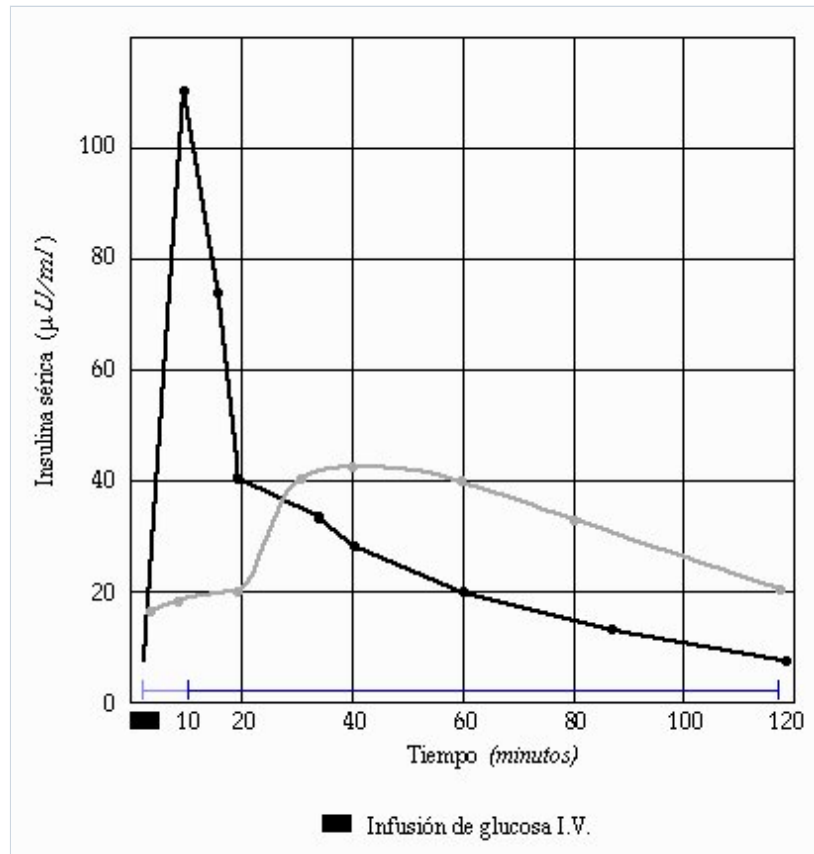


Figura 3 Fases de liberación de la insulina La figura de espiga y meseta (negro) representa el perfil de secreción de insulina en un individuo no diabético después de la administración de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa (0.5 g de dextrosa/kg de peso corporal en dos minutos). El perfil de secreción normal de insulina incluye una liberación rápida durante los primeros uno a tres minutos, llamada primera fase o aguda (línea punteada), que es seguida de una liberación más prolongada que comienza 10 minutos después de la infusión y que se denomina segunda fase (línea punteada en negritas). En el perfil de secreción de insulina de un paciente con DMNID (gris) la primera fase o espiga de la secreción desaparece. Puede observarse un perfil semejante durante las fases de desarrollo de la DMID, cuando los niveles de glucosa son aún normales.

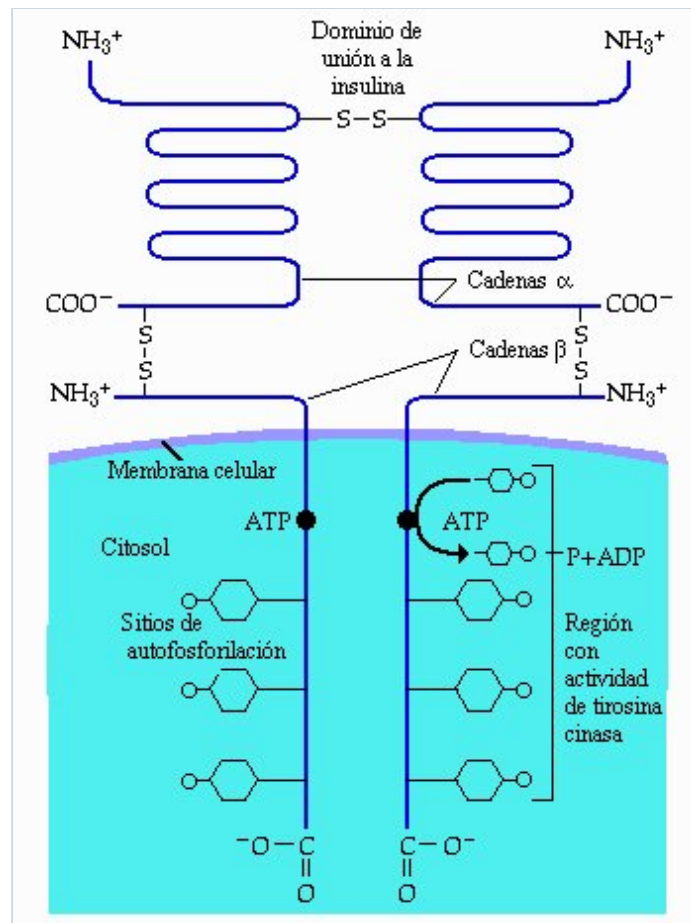


Figura 4 Receptor de la insulina El receptor de insulina es un heterodímero que consiste en dos cadenas alfa y dos cadenas β unidas por puentes disulfuro. Las cadenas alfa son extracelulares y contienen el dominio de unión a la insulina. Las cadenas β tienen un dominio transmembrana y un dominio intracelular con sitios de unión de trifosfato de adenosina (ATP) y actividad de tirosina cinasa. Después de que la insulina se fija al receptor, la tirosina cinasa promueve la autofosforilación en varios sitios receptores y cataliza la fosforilación de los residuos de tirosina en proteínas blanco. La fosforilación y defosforilación tienen un papel importante para mediar la actividad del receptor de insulina. Aunque no se ha identificado a los segundos mensajeros, es probable que la acción de la insulina dependa de una cascada de otras cinasas de serina y tirosina. P es fosfato, ADP es difosfato de adenosina.

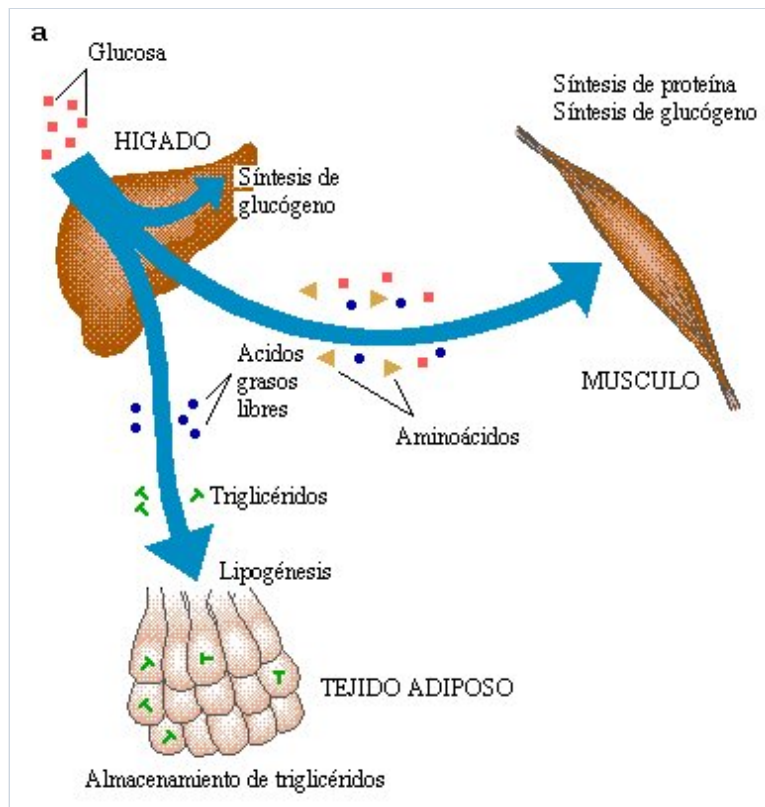


Figura 5a Relación entre insulina y glucagón (a) En los individuos no diabéticos en estado posprandial aumentan los niveles de insulina y disminuyen los de glucagón, por lo que predominan los efectos anabólicos de la insulina. Esto ocasiona almacén de triglicéridos en el tejido adiposo, síntesis de glucógeno con almacén de glucosa en el hígado y músculo, y almacén de aminoácidos como proteína muscular. (b) Los sujetos con DMID o DMNID tienen deficiencia de insulina y un exceso relativo de glucagón. En esta situación predominan efectos catabólicos, ocurriendo glucogenolisis y gluconeogénesis y menor captación muscular de glucosa, lo que produce hiperglucemia. La mayor lipólisis causa aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, en donde por influencia del glucagón se convierten en cetonas. En la DMNID las concentraciones de insulina endógena suelen ser suficientes para suprimir la cetogénesis. La captación muscular de aminoácidos y la síntesis de proteínas están disminuidas. El aumento en la glucólisis y proteólisis muscular ocasiona la formación de lactato y alanina. Además, la mayor síntesis hepática de triglicéridos y la menor depuración de los mismos (secundarias a la disminución de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina) provocan aumento en las cantidades de triglicéridos circulantes.

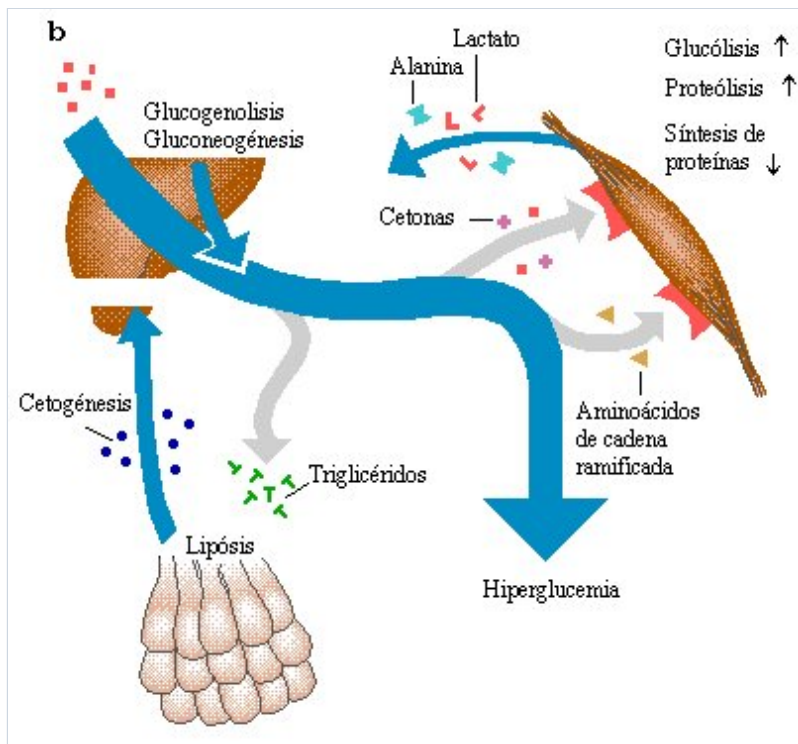


Figura 5b Relación entre insulina y glucagon (a) En los individuos no diabéticos en estado posprandial aumentan los niveles de insulina y disminuyen los de glucagon, por lo que predominan los efectos anabólicos de la insulina. Esto ocasiona almacén de triglicéridos en el tejido adiposo, síntesis de glucógeno con almacén de glucosa en el hígado y músculo, y almacén de aminoácidos como proteína muscular. (b) Los sujetos con DMID o DMNID tienen deficiencia de insulina y un exceso relativo de glucagon. En esta situación predominan efectos catabólicos, ocurriendo glucogenolisis y gluconeogénesis y menor captación muscular de glucosa, lo que produce hiperglucemia. La mayor lipólisis causa aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, en donde por influencia del glucagon se convierten en cetonas. En la DMNID las concentraciones de insulina endógena suelen ser suficientes para suprimir la cetogénesis. La captación muscular de aminoácidos y la síntesis de proteínas están disminuidas. El aumento en la glucólisis y proteólisis muscular ocasiona la formación de lactato y alanina. Además, la mayor síntesis hepática de triglicéridos y la menor depuración de los mismos (secundarias a la disminución de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina) provocan aumento en las cantidades de triglicéridos circulantes.

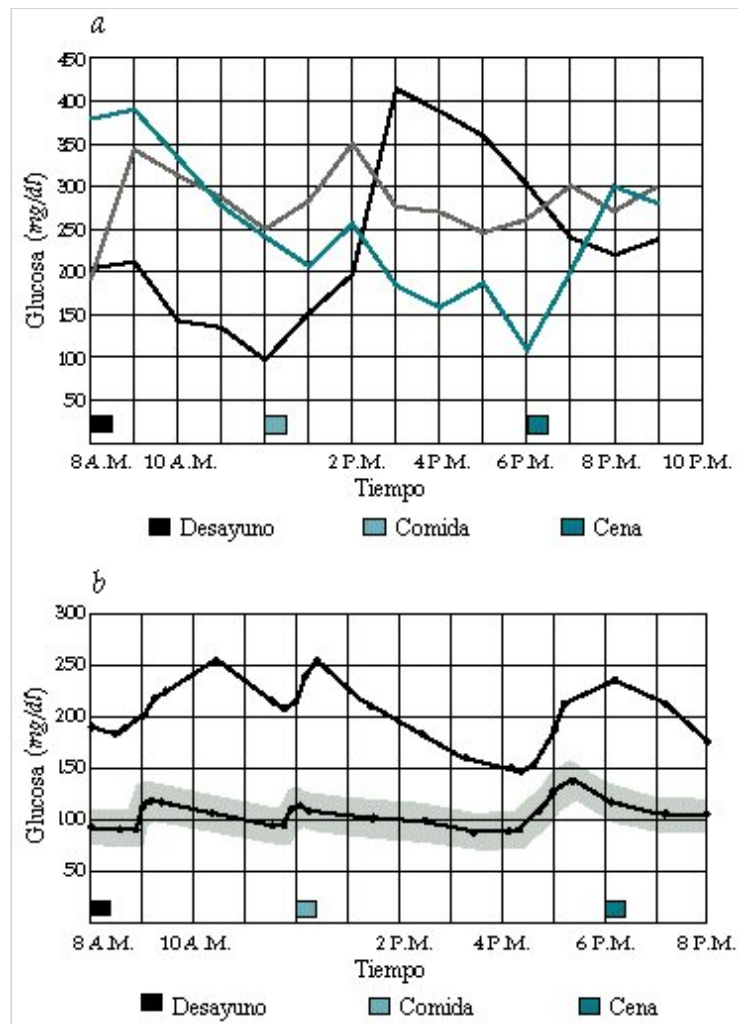


Figura 6 Resultados de diversos esquemas de administración de insulina En el centro de Investigación Clínica General de Massachusetts, se midieron las concentraciones séricas de glucosa cada hora en tres pacientes con DMID, cinco pacientes con DMNID y cinco personas no diabéticas. Se controló la actividad y dieta en todos los sujetos. (a) La gráfica muestra los perfiles de glucosa de los tres pacientes con DMID (curvas negra, gris y punteada), que fueron tratados con una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida antes del desayuno y la cena (los cuadros indican los alimentos). Las concentraciones de glucosa son lábiles, incluso en un ambiente estable, con los esquemas de inyección de insulina convencionales. La variabilidad en la absorción de la insulina y en la combinación y absorción de los alimentos contribuyen, entre otros factores, a esta concentración de glucosa tan variable en la DMID. El ajuste de las dosis de insulina de acuerdo a la glucosa y los factores de la dieta mejoran el control de la glucemia. (b) La gráfica muestra el perfil de glucosa promedio (curva negra superior) de los cinco sujetos con DMNID que fueron tratados con insulina de acción intermedia antes del desayuno, y la glucosa promedio de los individuos no diabéticos (curva gris inferior); el área sombreada corresponde a ± 2 desviaciones estándar.

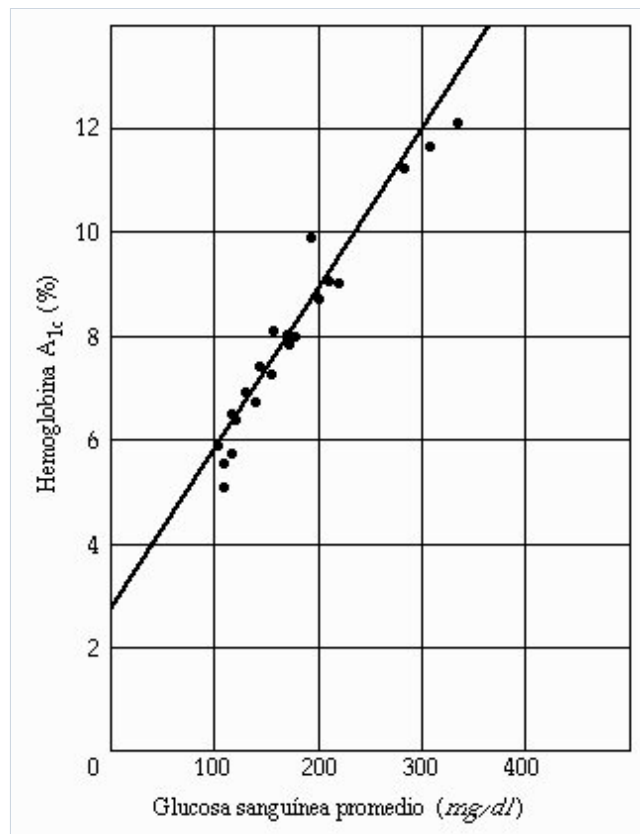


Figura 7 Relación entre hemoglobina glucosilada y glucemia Se midió la glucemia cuatro a seis veces al día (preprandial y posprandial) durante ocho semanas en 21 pacientes diabéticos. El promedio aritmético de todos los valores de glucemia (200 a 300 mediciones) de cada persona se graficó contra su nivel de hemoglobina A 1c (HbA 1c), medida por cromatografía líquida de alto rendimiento al final de las ocho semanas. Esta gráfica muestra la relación entre la HbA 1c y las concentraciones promedio de glucemia; el coeficiente de correlación es alto ($r = 0.958$).

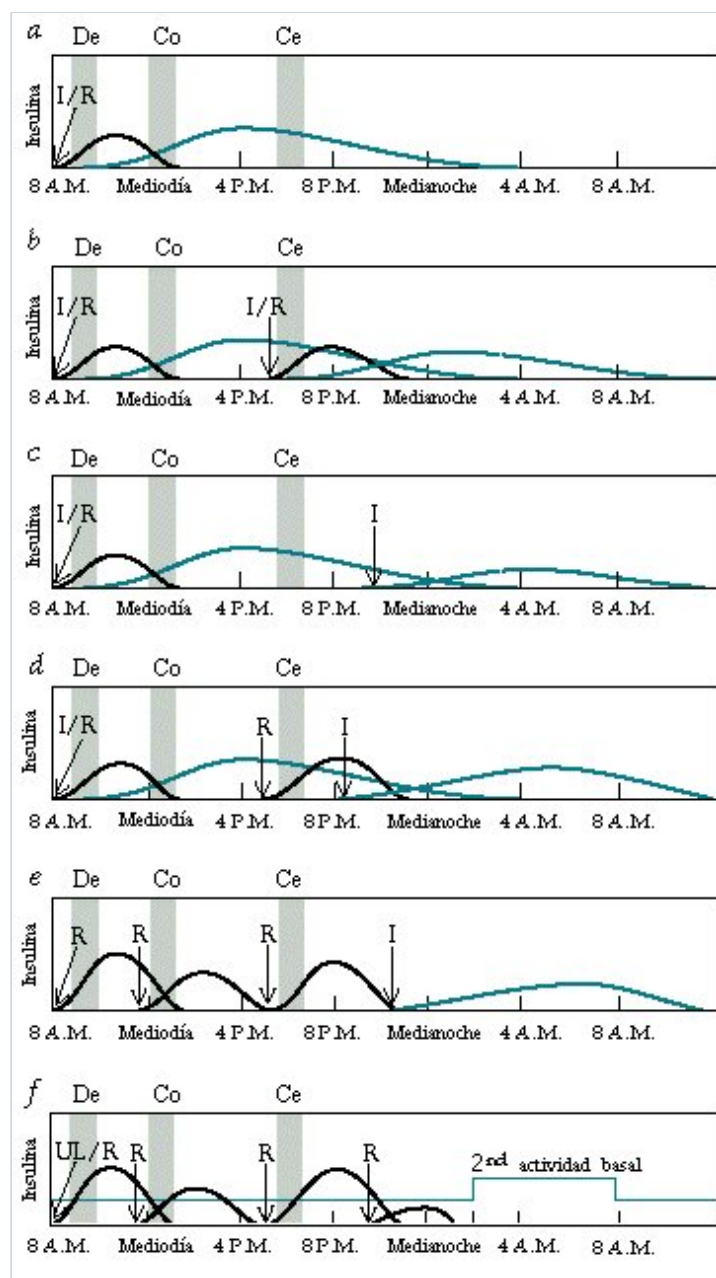


Figura 8 Esquemas de administración de insulina Pueden usarse diferentes fórmulas y combinaciones de insulina en los esquemas diarios para tratar de simular la fisiología normal. Estas gráficas muestran los perfiles de insulina de seis esquemas. (a) En el esquema mínimo, se administra una inyección mixta de insulina (de acción intermedia [I] y de acción rápida [R]) antes del desayuno. (La flecha indica al momento de la administración; De = desayuno, Co = comida, Ce = cena). La insulina de acción rápida es activa en la mañana (curva negra), mientras que la de acción intermedia alcanza su máximo en la tarde o al anochecer (curva gris). El paciente tiene más riesgo de hipoglucemia antes del desayuno y durante el final de la tarde, con frecuencia ocurre hiperglucemia en ayuno por menor acción de la insulina durante la noche. (b) En este esquema intermedio se aplica una inyección mixta de insulina I y R antes del desayuno y la cena. Además del riesgo de hipoglucemia antes de la comida y al final de la tarde, la administración precena de la insulina I predispone al paciente a sufrir hipoglucemia de las 2:00 a las 4:00 A.M. (c) Este esquema intermedio combina una inyección mixta de insulina I y R antes del desayuno con una inyección de insulina I antes de acostarse. La insulina I administrada al acostarse proporciona un control más

eficaz y seguro de la glucemia por la noche; sin embargo, sin la insulina previa a la cena la glucemia puede aumentar a niveles no adecuados después de la cena. (d) En este esquema intensivo el sujeto recibe tres inyecciones: una inyección mixta antes del desayuno, insulina R antes de la cena e insulina I antes de acostarse. Todos los esquemas intensivos requieren de mayor vigilancia y se asocian con más riesgo de hipoglucemia. (e) Este esquema intensivo combina tres inyecciones preprandiales de insulina R con una inyección de insulina I antes de acostarse. Las dosis preprandiales de insulina R se ajustan de acuerdo con la glucemia y los alimentos. (f) En este esquema intensivo, la insulina ultralenta (UL) o una bomba de insulina proporcionan la actividad basal. Para alcanzar niveles normales de glucosa en ayuno con frecuencia es necesario establecer una segunda actividad basal por medio de una mayor infusión de insulina, usando una bomba de insulina (casi siempre de 2:00 a 8:00 A.M.). La mayor infusión de insulina satisface los requerimientos de insulina durante la madrugada (el llamado fenómeno de madrugada) que puede ser una y media a dos veces más alto que la velocidad basal durante el día. Se administra insulina R antes de las comidas y en ocasiones antes de acostarse. En todos los esquemas anteriores, la insulina R debe administrarse 30 a 45 minutos antes de los alimentos a menos de que la glucemia preprandial sea menor a 70 mg/dl; si la glucemia es tan baja, el paciente debe comer de inmediato. En todos los esquemas las dosis de insulina regular se ajustan en función de los valores automedidos de glucemia preprandial. La insulina de acción prolongada puede también ajustarse de acuerdo con el patrón de los resultados de glucemia.

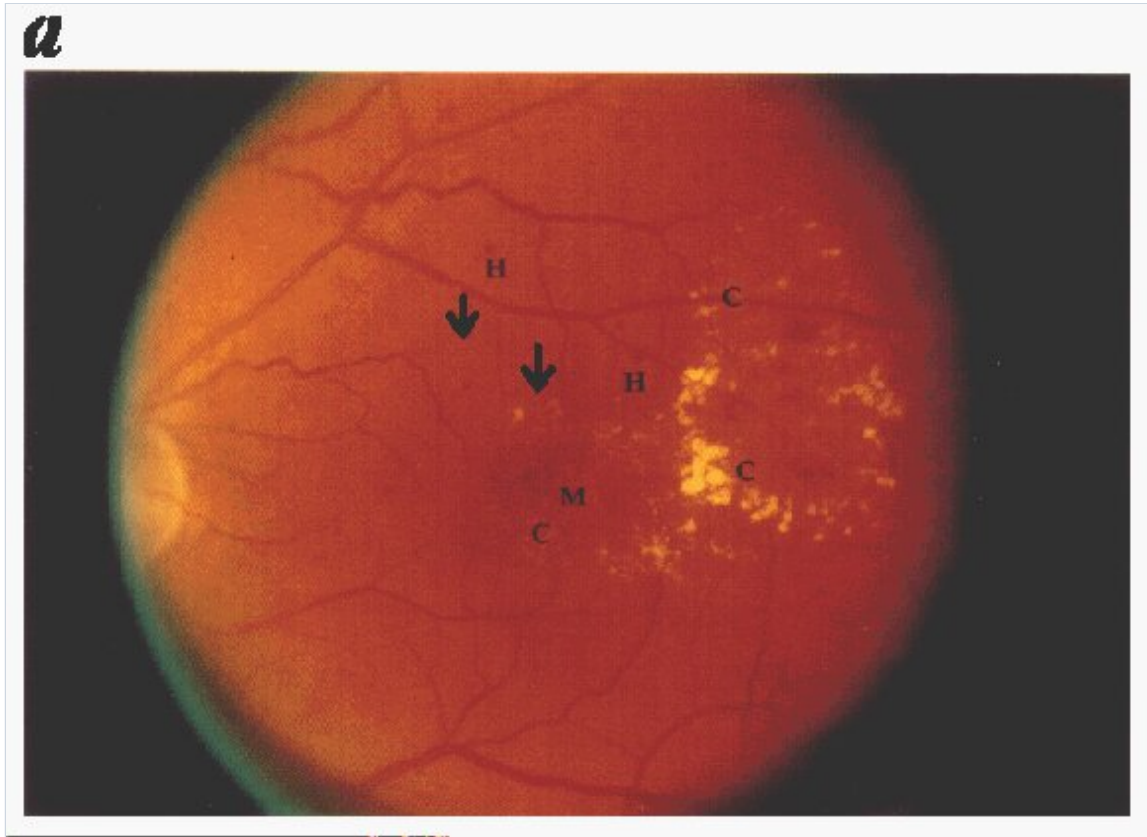


Figura 9a Retinopatía diabética (a) Esta fotografía del fondo de ojo demuestra retinopatía no proliferativa (o de fondo) en un paciente diabético, con microaneurismas (flechas) al final de los capilares. También pueden observarse hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) (H) y exudados duros (C). Los exudados duros forman tres círculos distintos (denominados retinopatía circinada), que indican salida de las proteínas plasmáticas de los vasos anormales localizados en el centro de los tres círculos. Las lesiones en el área de la mácula (M) son más peligrosas porque pueden causar edema macular que requiere de tratamiento con laser. (b) En la retinopatía proliferativa, que suele ser un estadio tardío de la retinopatía, crecen nuevos vasos desde la retina hacia el vítreo. La fotografía del fondo de ojo demuestra vasos finos y tortuosos que se originan de varias áreas del disco (flechas). Con frecuencia los vasos forman arcos que característicamente tienen paredes delgadas y frágiles. Tienden a sangrar dentro del vítreo y las cicatrices que forman pueden ocasionar desprendimiento de la retina y pérdida de la visión. La proliferación en un disco de diámetro del disco óptico (denominada neovascularización del disco) es especialmente peligrosa, debido a que estos vasos tienen especial propensión a sangrar y formar cicatrices de tracción.



Figura 9b Retinopatía diabética (a) Esta fotografía del fondo de ojo demuestra retinopatía no proliferativa (o de fondo) en un paciente diabético, con microaneurismas (flechas) al final de los capilares. También pueden observarse hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) (H) y exudados duros (C). Los exudados duros forman tres círculos distintos (denominados retinopatía circinada), que indican salida de las proteínas plasmáticas de los vasos anormales localizados en el centro de los tres círculos. Las lesiones en el área de la mácula (M) son más peligrosas porque pueden causar edema macular que requiere de tratamiento con laser. (b) En la retinopatía proliferativa, que suele ser un estadio tardío de la retinopatía, crecen nuevos vasos desde la retina hacia el vítreo. La fotografía del fondo de ojo demuestra vasos finos y tortuosos que se originan de varias áreas del disco (flechas). Con frecuencia los vasos forman arcos que característicamente tienen paredes delgadas y frágiles. Tienden a sangrar dentro del vítreo y las cicatrices que forman pueden ocasionar desprendimiento de la retina y pérdida de la visión. La proliferación en un disco de diámetro del disco óptico (denominada neovascularización del disco) es especialmente peligrosa, debido a que estos vasos tienen especial propensión a sangrar y formar cicatrices de tracción.

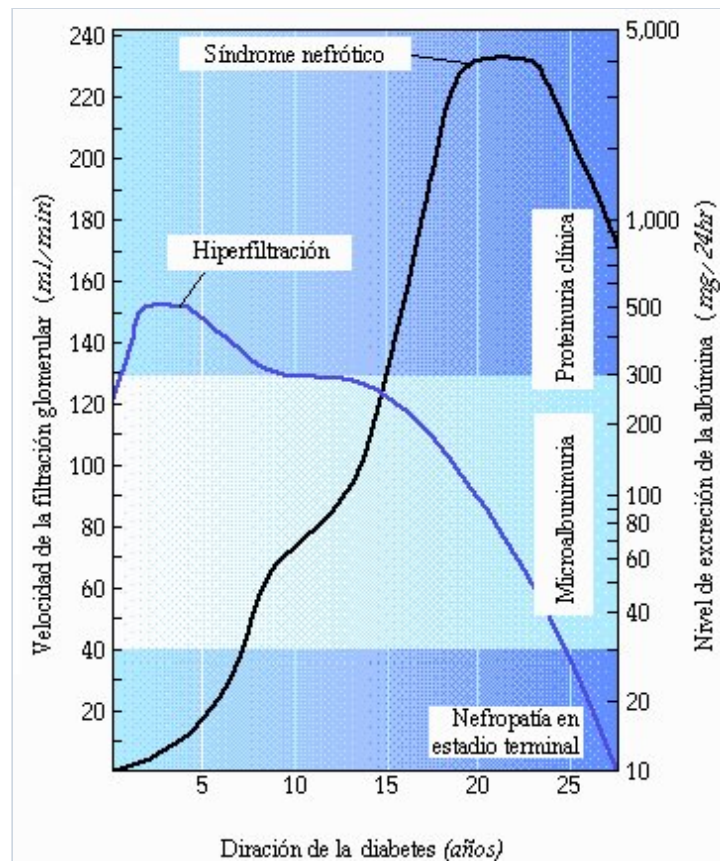


Figura 10 Progreso de la nefropatía en la DMID Esta gráfica muestra el progreso de la nefropatía en la DMID, medida por el aumento en la albuminuria (curva negra) y por la disminución de la velocidad de filtración glomerular (curva gris). La nefropatía comienza hasta durante los primeros cinco años de evolución de la DMID, con microalbuminuria (excreción de albúmina >30 mg/24 hr, quizá asociada con hiperfiltración glomerular, >140 ml/min). Los pacientes con hiperfiltración pueden tener mayor riesgo de microalbuminuria, también conocida como nefropatía incipiente. La nefropatía incipiente progresa a macroalbuminuria y a hipertensión asociada, y por último a síndrome nefrótico y reducción en la VFG. Todo el proceso ocurre en 15 a 25 años y termina en insuficiencia renal terminal. En la DMNID puede ocurrir un proceso semejante, aunque la evolución de la nefropatía puede ser más variable.