

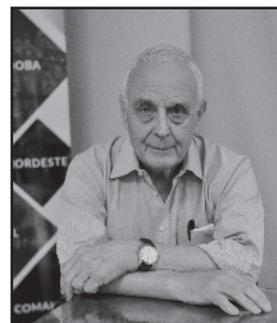


Medalla Bernardo Houssay XXIII Congreso Argentino de Diabetes, Rosario 2022

CONFERENCIA. Diabetes mellitus: magnitud del problema, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Dr. Juan José Gagliardino

Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina



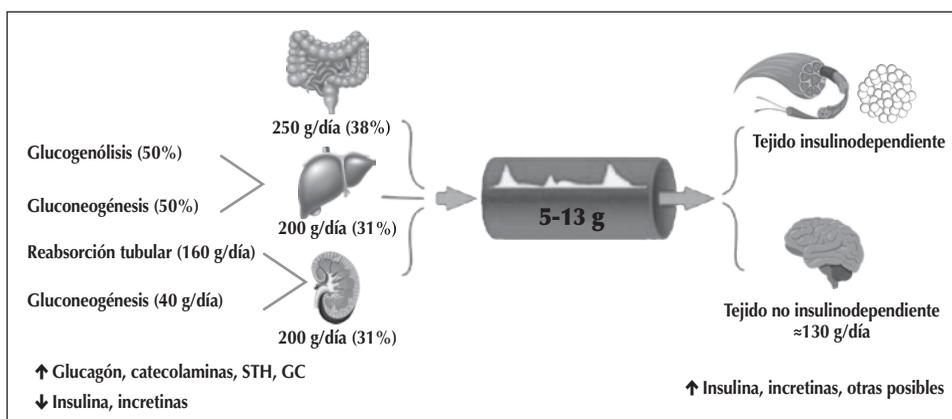
Comenzaré señalando lo que Frederick Grant Banting mencionó en su discurso de recepción del Premio Nobel por el descubrimiento de la insulina: “La hormona no es una cura, es un tratamiento que mantiene viva a la gente, y si queremos prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus (DM), necesitamos entender cómo se secreta normalmente la insulina y qué está fallando en dicha enfermedad”.

Por su parte, otro grande de la diabetología, Elliot Joslin, en 1925 en su Tratado de Diabetes, mencionó que: “Debería haber un programa de educación que explique a la comunidad la importancia de la dieta, cómo combatir el sedentarismo para evitar la obesidad y prevenir la aparición de la DM, y que también muestre el rol de estas medidas en el control y tratamiento de esta enfermedad”. Pero terminaba con una frase lapidaria para el gremio: este tipo de programa debería comenzar su difusión entre los médicos.

Sin embargo, de alguna manera la duda de su beneficio se generó, y en 2009 la Fundación Cochrane¹ concluyó que la educación individual de las personas con DM2 solo muestra beneficios cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es mayor a 8% y se necesitan nuevas evidencias que demuestren los beneficios de la educación, especialmente a largo plazo¹. Esta última frase está especialmente dedicada para quienes nos dedicamos a la educación de personas con DM. Pero sin dudas hoy podemos afirmar, parafraseando el tango Cambalache de Enrique Santos Discépolo, que las frases de Banting y Joslin fueron ciertas en 1925 y en 2022 también.

Y retomando lo que dijo Banting, tenemos que explicar qué es la homeostasis glucémica, que en este caso está representada en la Figura 1 por un vaso sanguíneo en el cual hay algo que sube y baja, y es la concentración de glucosa en sangre. La glucemia está presente en sangre las 24 horas (h) porque es por excelencia el sustrato energético que el organismo utiliza. Y se observan picos y valles: los primeros representan el ingreso de los alimentos, los segundos los períodos interdigestivos. Las flechas señalan el balance entre la entrada y la salida de glucosa en la sangre. La entrada está representada principalmente a través del aparato digestivo, con un promedio de aporte del 38%, unos 250 g al día y, en segundo lugar, por el período interdigestivo, en el cual la glucosa proviene fundamentalmente del hígado con un aporte del 31% (200 g al día), la mitad por la gluconeólisis, que es limitada porque el contenido hepático de glucosa no es más de 300 g, y la otra mitad por la fuente inagotable que es la gluconeogénesis. Por otro lado, en los últimos años ha adquirido importancia el aporte renal, que proviene de dos fuentes: la reabsorción tubular, que son aproximadamente 160 g diarios, y de la gluconeogénesis renal, que son cerca de 40 g diarios.

La salida en el período digestivo se realiza en un 50% por el consumo de glucosa del tejido muscular y adiposo, y en el período interdigestivo, el 75% lo consume el tejido nervioso, que es el más diferenciado desde el punto de vista del desarrollo intelectual, pero el menos capacitado para utilizar sustratos metabólicos, pues depende fundamentalmente de la glucosa.



Basado en: Gerich et al. 2001²; Wilding 2014³; Wahren et al. 2007⁴; Kyoung-Jin et al. 2013⁵.

Figura 1: Homeostasis glucémica.

Impacto mundial de la diabetes mellitus

En el mundo hay 537 millones de adultos con DM, 32 millones están en la región de Sudamérica y Centroamérica (SACA), pero además hay 541 millones de adultos que tienen prediabetes, lo cual los coloca en un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

En 2021 fallecieron 6,7 millones de personas por DM, y esta patología es responsable de aproximadamente 966 billones de dólares en gastos relacionados con la salud, lo cual representa un incremento del 316% en los últimos 15 años. Hace unos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) mencionó que la pandemia del siglo XXI no sería una enfermedad infectocontagiosa, sino una metabólica, que estaría representada por la obesidad y la DM. Eso fue una premonición, pero hoy esto es un dato objetivo. Si comparamos los 346 millones de infectados por COVID-19 que hubo en 2021 con los 537 millones de adultos con DM y los 541 millones de prediabéticos, esto es prácticamente tres veces más que lo que representó la infección por COVID. Y además los 5,9 millones de muertes que ocasionó la COVID-19 en ese lapso indudablemente fueron ligeramente inferiores a los 6,7 millones de muertes ocasionados por la DM en 2021. Esto quiere decir que evidentemente la futura pandemia serán la obesidad y la DM.

¿Qué ocurre en la Argentina? La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, que periódicamente desarrolla el Ministerio de Salud de la Nación, muestra que en el lapso entre 2005 (en el que había 8,5% de personas con DM) y 2018 (en el que había un 12,7%) hubo un 51% de incremento de la DM. Pero si observamos qué pasó con la obesidad, que es la antesala de la DM, subió un 74% (de 14,6 a 25,4%) y esto se transferirá en un mayor aumento de la DM.

¿Y la prediabetes? No hay cifras de la prevalencia de prediabetes, pero los miembros de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) tenemos que participar activamente y de cierto modo colaborar en la obtención de estos datos.

Por otro lado, no solo debemos preocuparnos por la prevalencia de la DM, sino también por las complicaciones, que son de dos tipos: las *microangiopáticas* (retinopatía, neuropatía periférica, insuficiencia renal crónica) y enfermedades discapacitantes predominantemente, y las *macroangiopáticas*, que son causales de muerte, e incluyen el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular (ACV) y las amputaciones. Nuestro grupo brindó información al respecto en 2001: demostramos que la retinopatía, por ejemplo, que es muy fácil de evaluar y medir, duplicaba su prevalencia cuando pasaban más de 5 años desde el diagnóstico de la DM⁶ (Tabla 1). Por lo tanto, tenemos que hacer un gran esfuerzo para que la calidad de atención que brindamos a la población mejore sustancialmente para evitar las complicaciones.

Complicación	0-5 años	6-10 años	11-20 años	>20 años
Retinopatía (proliferativa, no proliferativa)	10,0	20,0	38,0	48,0
Ceguera	1,7	2,8	3,2	6,7
Neuropatía periférica	21,0	29,0	37,0	42,0
IRC	0,2	0,4	0,7	1,5
IAM (previos + último año)	1,5	1,8	4,3	6,7
ACV (previos + último año)	2,1	3,5	2,9	3,3
Amputaciones (previas + último año)	1,0	1,4	3,6	7,3

Gagliardino et al. 200¹⁶.

Valores representan media porcentual.

Tabla 1: Frecuencia de complicaciones crónicas según antigüedad de la diabetes mellitus.

Costos de la enfermedad

Los costos directos son aquellos que se relacionan con la salud pública e incluyen las consultas, la medicación, las prácticas, el laboratorio y las hospitalizaciones que, en nuestro medio al igual que en el resto del mundo, generalmente representan el 50% del gasto. En la Tabla 2⁷ están representados el grupo control, que son los pacientes que no tienen DM (con un “n” de 1000) y, por otro lado, aquellos que tienen DM sin complicaciones (n 500), y pacientes con DM que ya han desarrollado complicaciones (n 500). Y podemos observar los valores del gasto por cuatrimestre del año 2014. Se gastaban 508 pesos en los pacientes no diabéticos (grupo control), pero cuando desarrollaban DM, aún sin complicaciones, este gasto subía a 905 pesos por cuatrimestre (78% más que una persona sin DM). Incluso cuando aparecían las complicaciones, este número crecía en forma desorbitante hasta un 262%. Esto significa que evidentemente el desarrollo de las complicaciones es lo que encarece el costo de la atención de las personas con DM.

Además, hay costos indirectos representados por aquellos que afectan a la productividad, y nosotros los medimos en 1991 utilizando el mismo grupo (controles, diabéticos sin y con complicaciones), evaluando a los empleados de la Universidad Nacional de La Plata como población. Observamos que los individuos no diabéticos y los diabéticos sin complicaciones tenían un ausentismo laboral de 9 días por año, pero cuando aparecían las complicaciones lamentablemente este ausentismo se duplicaba (Figura 2)⁸. Por lo tanto, si pensamos que la productividad está afectada por el ausentismo, una población sana es una población mucho más productiva que una enferma. Necesariamente tenemos que trabajar en reducir los costos indirectos y directos para que la enfermedad no afecte la productividad del país.

Esto es una de las caras de la moneda porque no cabe duda que la pobreza y la falta de educación promueven el desarrollo y crecimiento de la DM y de sus complicaciones. Pero no tenemos información de cómo la DM y las complicaciones modifican el desarrollo sociocultural; este fue el objetivo de un estudio también realizado en 2014 en los tres grupos poblacionales: personas sin DM, con DM y con DM con complicaciones. Los años de educación formal (educación primaria y secundaria) evidentemente disminuyen significativamente en personas que desarrollan DM y sus complicaciones (Tabla 3)⁹ y, por otro lado, si observamos lo que ocurre con los estudios universitarios completos, esto es más impactante porque de un 55% en personas sin DM baja a un 44 y 43% respectivamente. Si hablamos del estado de la calidad laboral, un empleo con tiempo parcial o total, baja de un 43% en las personas sin DM a un 27% en aquellas con complicaciones de la DM. Si comparamos la calidad del empleo y el ingreso mensual igual o mayor a un salario mínimo vital y móvil que era de \$5000 en 2014, baja de un 53% en una población no diabética a un 25% en la población con DM y complicaciones. Además, se observa que en cualquiera de los estados que hemos estudiado, las mujeres están siempre más perjudicadas que los varones.

Nuestra conclusión fue que la pobreza y el déficit educativo conducen a la DM y a las complicaciones. A su vez, la DM y las complicaciones conducen a un menor desarrollo socioeconómico, y si no hacemos algo para interrumpir este círculo vicioso evidentemente cada vez la situación será peor, por lo cual es necesario mejorar la calidad de atención que proveemos a nuestra población, sobre todo en el nivel primario de atención (Figura 3).

Parámetro	Grupo				
	Control	DM2 sin complicaciones	Ratio ^a	DM2 con complicaciones	Ratio ^a
Consultas	37,3	54,0†	1,45	67,1†*	1,80
Medicación	325,7	654,3†	2,01	1140,0†*	3,50
Prácticas	338,3	345,7	1,02	486,4†*	1,44
Laboratorio	142,1	181,3	1,28	238,9†*	1,68
Hospitalización	1674,6	1005,3	0,60	3079,4†*	1,84
Total	508,3	904,6†	1,78	1841,8†*	3,62

Elgart J et al. 2014⁷.

n en cada grupo 1000 en control y 500 sin/con complicaciones.

Costos promedio expresados en pesos argentinos.

a en base a control. † significativo comparado con control (p<0,05). * significativo comparado DM2 sin complicaciones (p<0,05).

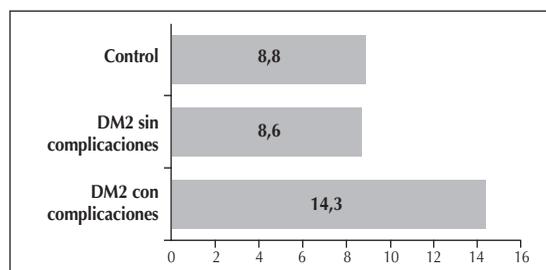
Tabla 2: Costos directos de la diabetes mellitus.

Variable	No DM	DM2 sin complicaciones	DM2 con complicaciones	p
Estado civil				
Soltero/a	7,0	8,3	10,9	<0,05
Casado/a	68,8	71,1	67,9	NS
Viudo/a	12,3	13,0	14,0	NS
Divorciado/a	11,9	7,6	7,0	<0,05
Educación				
Educación formal (años)	13,6±4,2 (764)	12,2±4,4 (386)	12,2±4,4 (384)	<0,05
Estudios universitarios completos (%)	54,9	44,6	43,0	<0,05
Varones	58,2	53,4	44,8	
Mujeres	52,2	37,3	41,6	
Estado laboral				
De tiempo parcial o total (%)	43,0	41,1	26,9	<0,05
Varones	58,0	65,1	46,9	
Mujeres	30,7	21,2	10,4	
Entrada mensual ≥ pesos argentinos 5000 (%)	52,6	33,2	24,5	<0,04
Varones	63,3	59,8	41,3	
Mujeres	43,6	11,3	10,9	

Elgart J et al. 2014⁹.

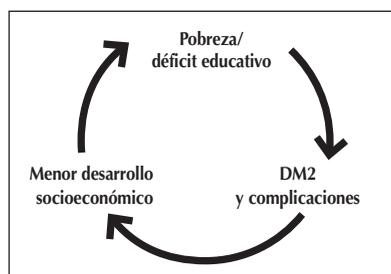
n en No DM 1000 y 500 en otros grupos.

Tabla 3: Impacto sobre el desarrollo sociocultural de la diabetes mellitus.



Olivera et al. 1991⁸.

Figura 2: Costos indirectos de la diabetes mellitus. Ausentismo laboral.



Elgart J et al. 2014⁹.

Figura 3: Circuito ominoso. Interacción entre la diabetes mellitus y el desarrollo sociocultural.

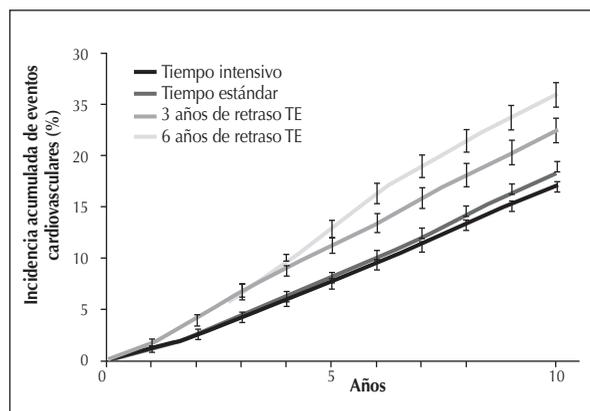
El diagnóstico tardío y el tratamiento inadecuado

En un estudio de Herman et al.¹⁰ (Figura 4) se evaluó cómo inciden los costos, la aparición de eventos cardiovasculares y la cobertura que hay que proveer. A partir del diagnóstico de la DM, los eventos cardiovasculares crecen continuamente, pero con distintas curvas. Si se compara el tratamiento intensivo versus el estándar, a partir de los 5 años, la suma de los eventos cardiovasculares acumulados no tiene diferencias de acuerdo con el tipo de tratamiento que se brinda si el diagnóstico fue temprano. Pero si se analizan 3 y 6 años de retraso en el diagnóstico, en la suma de los eventos cardiovasculares acumulados vemos cómo

la diferencia es francamente significativa. Por lo tanto, no solamente hay que tratar metabólicamente bien a los pacientes, sino que hay que acelerar el tiempo de diagnóstico y la provisión del tratamiento adecuado.

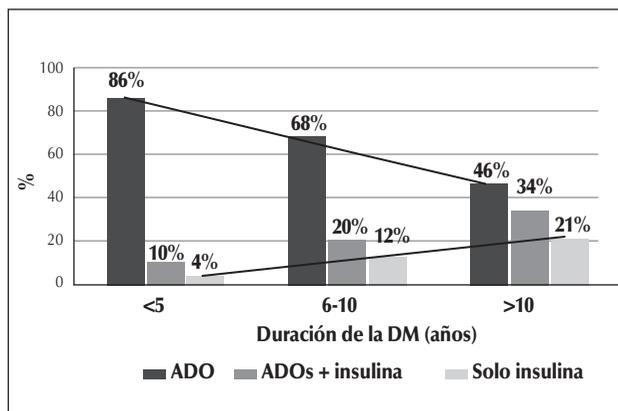
En Argentina estudiamos a 2550 pacientes con DM2, de los cuales el 80% fue tratado por diabetólogos. Comparamos el tratamiento en aquellos con menos de 5 años de diagnóstico de DM, con 6 a 10 años y con más de 10 años. Con menos de 5 años de evolución, el 86% estaba en tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs), pero con más de 10 años el tratamiento fue cambiando y surgió el tratamiento combinado de ADOs e insulina, y finalmente los pacientes terminaron solo con insulina (Figura 5)¹¹. El tratamiento con antidiabéticos orales baja de un 86% a un 46%, lo cual muestra la evolución que espontáneamente tiene la masa y función beta. Pero lo que ocurre simultáneamente es que hay que hacer el reemplazo y es cada vez mayor la necesidad de dar más insulina, lo cual produjo que los costos de tratamiento fuesen diferentes y no solo el costo, sino la efectividad. En la efectividad medida a través de la obtención de metas, como por ejemplo HbA1c menor de 7%, observamos que el 68% de los pacientes con menos de 5 años de evolución que recibe ADOs está en meta, baja al 61% entre los 6 y 10 años, y al 54% con más de 10 años. Durante los primeros años de DM2, la célula beta remanente sabe lo que tiene que hacer y colabora en el mejor control, pero luego, aún con insulinas accesibles y formas farmacéuticas que simplifican su uso, tenemos un serio déficit en los resultados que debemos mejorar.

La DM se diagnostica a través de la glucemia y se determina si está bien o mal controlada a través de ella. Pero la DM2 no es solo hiperglucemia, sino también factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, obesidad, dislipemia y, como demostró el estudio Steno-2, si se quiere prevenir efectivamente el desarrollo de las complicaciones hay que tratar el cuadro en su totalidad. No se puede fraccionar al paciente en distintos metabolismos. ¿Y qué ocurre en nuestro medio? En nuestra población analizada de 2550 personas con DM2 detectamos que en los pacientes tratados con ADOs se alcanzan las tres metas simultáneas de LDL <100 mg/dL, PA ≤130/80 mm Hg y HbA1c <7% en el 5,5%, pero cuando están en tratamiento con insulina solo lo alcanzan el 2,7%¹².



Adaptada de Herman et al. 2015¹⁰.

Figura 4: Incidencia de eventos cardiovasculares según tiempo de diagnóstico y tratamiento.



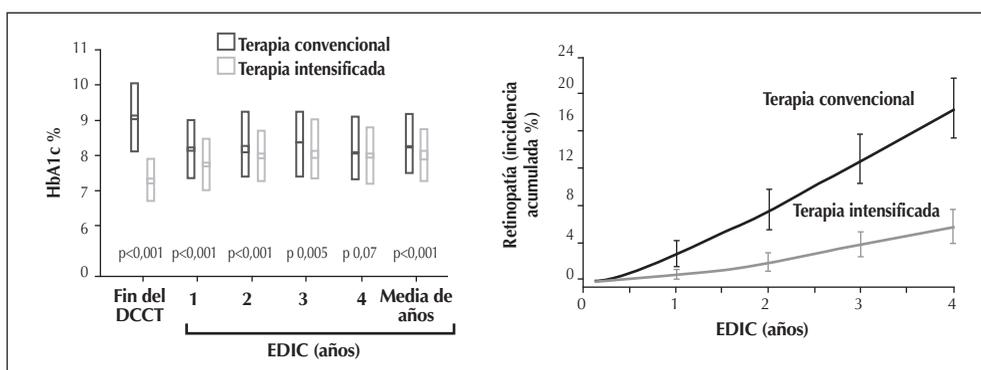
Gagliardino et al. 2019¹¹.

Figura 5: IDMPS Argentina: perfil terapéutico.

Inercia prescriptiva

Para hablar de la inercia prescriptiva es necesario contar con algo como tiene el Kaiser Permanent, una entidad de California que posee un registro sumamente grande, cuantioso y muy cuidadosamente recortado. En un estudio efectuado en 2004¹² se observó que si un paciente tiene HbA1c de 8%, no bien controlada, y se le indican cambios en el estilo de vida, se tardan 9 meses en tener un cambio de actitud, como prescribirle sulfonilureas o metformina. Y si ya está con un fármaco y continúa con 8% de HbA1c, se tarda entre 15 y 21 meses en indicarle otra medicación, es decir, darle la asociación. Cuando ya recibe la asociación antes de dar insulina, se tardan 26 meses, período en el cual aumentan las complicaciones crónicas y esto indudablemente tiene un precio.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) es un estudio realizado en pacientes con DM1, en Estados Unidos, en el cual había dos grupos: uno que se mantuvo con HbA1c de 9% y otro de 7%, que estaba muy controlado por el equipo médico. Hubo que suspender el estudio porque era iatrogénico mantener a los pacientes con hemoglobina de 9%, incluso aparecían complicaciones más graves y frecuentes en ellos con respecto a quienes lograban valores de 7%. Se suspendió el estudio, pero no el seguimiento. El *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), luego de 4 años de seguimiento en los cuales hubo libre tratamiento, mostró algo esperable. Los pacientes que habían estado con HbA1c de 9% y vieron lo que pasaba con sus pares que tenían 7%, de alguna manera se asustaron y tomaron conciencia de que era importante mejorar el control para prevenir las complicaciones. Los que estaban con HbA1c de 7% no continuaron un control tan estricto y todos evolucionaron por 4 años con HbA1c promedio de 8%. ¿Cuál fue el precio que pagaron? Quienes previamente presentaron HbA1c de 7%, tuvieron una curva de crecimiento de complicaciones menor y los que habían estado con HbA1c de 9%, tuvieron una curva de crecimiento mayor (Figura 6)¹³. Conclusión: cuando se está ante un paciente con largos períodos de mal control, se genera una hipoteca que no se levanta más, aún con un mejor control posterior.



Adaptada de Lachin et al. 2000¹³.

Figura 6: Memoria hiperglucémica.

Momento de cambiar el paradigma

A cualquier individuo le sobran excusas cuando comete errores y todos los hemos cometido, pero la vida no viene con instrucciones, entonces ¿no será momento de cambiar de paradigma? Hay que aprender, no solamente dando a conocer los éxitos, sino también los errores. Nuestro grupo tuvo un programa de prevención primaria de la DM en Argentina, uno de los primeros realizado en La Plata, Berisso y Ensenada, tres ciudades cercanas a la Universidad Nacional de La Plata y a la Facultad de Ciencias Médicas, y al CENEXA, sede central del estudio. Primero tratamos de reclutar pacientes que estuvieran en riesgo y que adquirieran hábitos saludables, dieta y ejercicio. En consecuencia, visitamos un circuito conocido con estudiantes del último año de la carrera de la Facultad de Ciencias Médicas, que estaban precisamente cursando la práctica final obligatoria. Los enviamos, entrenados previamente, a visitar domicilios para hacer el *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), creado por Jaakko Tuomilehto, y si los pacientes tenían un score de 13 puntos o más, le indicaban una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Interrogamos a 3415 individuos y si tenían más de 13 de score, indicábamos la PTOG que era gratuita y se les haría en el momento en el que le fuera cómodo para ellos. Solo logramos un 2,8% de aceptación, fracaso total de reclutar un número de pacientes suficiente. Entonces buscamos en la literatura una alternativa, y encontramos lo que se llamaba “enfoque oportunístico”, que no se usaba en DM, pero sí en otras enfermedades crónicas. Lo que había que hacer era realizar un FINDRISC cuando los pacientes consultaran, sin importar el motivo de la consulta y, si tenían más de 13 puntos, indicarles que hicieran una PTOG. El 75% de los casos respondió haciendo la PTOG¹⁴.

Por otra parte, el FINDRISC tiene ocho preguntas. ¿Todas tienen el mismo valor predictivo? Encontramos que, en los individuos con ≥ 13 puntos que tenían el perímetro de cintura aumentado por encima del valor de corte, la PTOG daba 81% de positividad (anormal). Y si tenían baja actividad física y ≥ 13 puntos de score, el 74% de la PTOG era anormal. Por lo tanto, no es tan cierto lo que decíamos de que hace DM el que puede y no el que quiere, y que puede más aquel que tiene antecedentes familiares de DM. Lo que nos ocurrió en

este caso es que solo el 20% de aquellos con antecedentes familiares de DM tenía una PTOG anormal, y si el error del registro era por una falla de conocimiento familiar o de memoria, entonces duplicamos el porcentaje de antecedentes familiares que referían los pacientes dando un 40%, que seguía lejos del 81% y 74%.

Teníamos que encontrar alguna otra sugerencia patogénica y observamos que el 81% tenía perímetro de cintura aumentado, la responsable: la grasa visceral.

¿Y cuáles fueron los resultados en los individuos con FINDRISC ≥ 13 puntos a quienes les hicimos la PTOG? El 54% de las PTOG fue normal, en el 41% hubo prediabetes y 5% de los individuos tenía DM que aún no había sido diagnosticada. La distribución de prediabetes tenía distintos niveles: 70% era glucemia en ayunas alterada (≥ 100 mg/d), el 14% tenía tolerancia a la glucosa alterada (≥ 140 mg/dL y $<$ de 200 mg/dL a las 2 h) y el 17% tenía tanto la glucemia de ayunas alterada como la tolerancia a la glucosa alterada.

¿Qué importancia tiene hacer simultáneamente una PTOG a la glucosa si el FINDRISC es positivo? El grupo de Gerstein demostró que la tasa anual de conversión de prediabetes a DM es de 4,66% si tengo una glucemia de ayunas alterada, de 6,35% si tengo una tolerancia a la glucosa alterada, y si tengo una combinación aumenta al 12%¹⁵. Quiere decir que esto es un indicador para que el paciente adopte hábitos saludables y que el médico insista para que realmente los incorpore.

¿La prediabetes es una preenfermedad o ya debe considerarse una enfermedad?

Butler et al., en 2003, en autopsias de personas delgadas y obesas con DM2, encontraron que en los delgados cuando se les diagnosticaba DM2, ya tenían una pérdida del 50% de la masa celular beta. Cuando los obesos tenían una glucemia de ayunas alterada, el primer grado de disfunción beta, ya habían perdido la mitad de la población beta¹⁶.

En el estudio de prevención primaria evaluamos no solamente la curva de tolerancia, sino también el lipidograma, midiendo el colesterol total, las lipoproteínas HDL y los triglicéridos. Vimos que en los tres tipos de prediabetes y en la DM, la LDL estaba aumentada. Pero cuando los pacientes desarrollan DM2, la LDL no aumenta más, lo que nos hace presumir que la LDL facilita el daño de la célula beta, que no progresa más o que sigue progresando, pero antes ya se había establecido la lesión.

¿Tengo alguna evidencia que me da la razón para pensar en esto? El estudio de Rutti et al. tomó islotes humanos, los preincubó con lipoproteínas HDL o LDL, y observó qué pasaba con dos parámetros: la replicación de células beta medida a través de Ki-67 y la secreción de insulina en respuesta a la glucosa baja y glucosa alta. Cuando puso HDL no observó ningún cambio significativo, pero cuando agregó LDL en concentraciones crecientes ya al primer nivel de preincubación, la replicación de células beta, medida por Ki-67, estaba significativamente disminuida, y otro tanto ocurría con la secreción de insulina en respuesta a la alta y baja concentración de glucosa¹⁷.

Con respecto a las complicaciones de la DM, las microangiopáticas ya estaban descritas en la prediabetes, pero las macroangiopáticas no estaban del todo demostradas. Hoy tenemos una prueba que está universalmente aceptada por la que es la velocidad de la onda del pulso. En los individuos con FINDRISC elevado y PTOG notamos que, si la tolerancia es normal, aún con indicadores de insulinoresistencia como el índice TG/HDL, no hay cambios en la velocidad del pulso, pero cuando la tolerancia a la glucosa está alterada y hay insulinoresistencia, la velocidad del pulso está significativamente aumentada¹⁸.

Entonces me pregunto: si cuando aparece la alteración de la glucemia de ayuno ya se perdió el 50% de la población celular beta, si incluso la LDL está alterando la función beta significativamente y si además aparecen complicaciones como la macroangiopatía, ¿puedo seguir pensando que la prediabetes es una pre-enfermedad y no una enfermedad, y no darle un tratamiento adecuado? Nuestro grupo sugiere que hay que tener en cuenta lo siguiente: la tolerancia a la glucosa normal y la DM con complicaciones es una progresión que ocurre en función del tiempo, apareciendo primero la prediabetes, luego la DM sin complicaciones y finalmente la DM con complicaciones. El costo de atención de cada estamento va en aumento y en paralelo, y así como el costo aumenta, la calidad de vida va disminuyendo. Lo único que nos quedaba por hacer era disminuir la velocidad de progresión, porque de alguna manera se pueden prevenir las complicaciones. Lo que hacíamos hasta este momento era tratar que la persona con DM no se complicara, mientras que ahora debemos evitar que el prediabético se transforme en diabético.

Y actualmente tenemos una presión mayor dada por el estudio *Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT)¹⁹, que confirma la remisión de la DM2 en pacientes obesos al perder un 15% del peso corporal con un

45% de pacientes que no requiere tratamiento farmacológico. Pero esto es posible cuando el diagnóstico no lleva más de 5 años, ergo diagnóstico precoz y manejo intenso del estilo de vida llevando al paciente a la prediabetes.

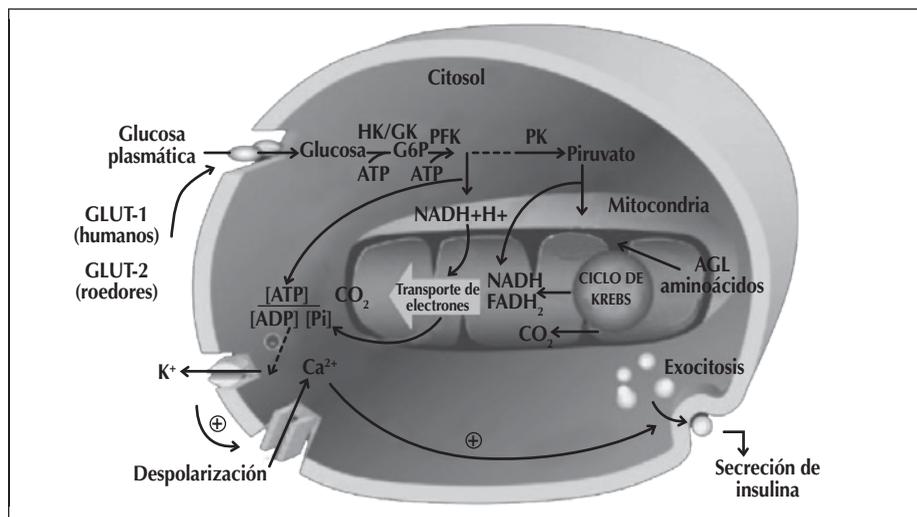
Mecanismo de secreción de insulina

La Figura 7, diseñada por nuestro grupo de trabajo, es del año 2000 y hoy estamos en condiciones de modificarla. En aquel momento decíamos que la membrana plasmática de la célula beta era liposoluble y no permitía el paso de la glucosa que es hidrosoluble, excepto ante la presencia de transportadores específicos de glucosa como GLUT-1 (en el caso de los humanos) y GLUT-2 (en el caso de los roedores). La glucosa que aumenta fuera de la célula, por aporte de la ingesta de alimentos, rápidamente entra en la célula y es metabolizada por el par enzimático hexoquinasa-glucoquinasa, similar al que hay en el hepatocito. Cuando aumenta la concentración de glucosa, la glucoquinasa la fosforila y permite que penetre en la mitocondria con aumento de la cantidad de ATP que hay en el interior de la célula, y esto cierra los canales de potasio, con lo cual despolariza la membrana y los canales calcio voltaje dependientes permitiendo la entrada de calcio que, una vez en el interior, se combina con calmodulina y da la señal para la secreción de insulina. Eso era cierto hasta el año 2000.

Hoy contamos con otros conocimientos. El número de islotes que hay en el organismo es de 1 millón, y miden entre 100 y 200 micrómetros, por lo cual tenemos una masa total de hasta 1 g y medio de islotes, con un 68% de células beta, un 20% de células alfa y un 10% de células delta, pero con un componente nuevo: la masa endotelial, responsable de proveer oxígeno y sustratos metabólicos a los islotes. El tejido endocrino es cinco veces más rico en masa endotelial que el exocrino, y la vida media estimada para los islotes humanos no se conoce, pero en los roedores tiene menos de 30 días, y esto está bajo un control estricto de lo que es la masa endotelial. Esta es la propuesta de Cnop et al.²⁰

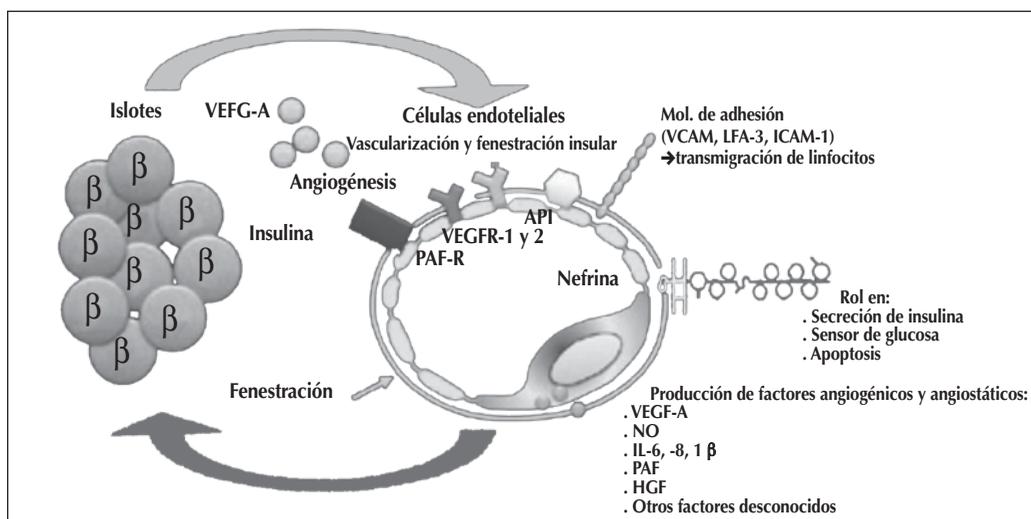
Junto con otros autores como Zanone et al.²¹ proponemos que evidentemente la célula beta no está sola, sino que es una unidad de islotes productores de insulina y células endoteliales proveedoras de sustratos metabólicos y oxígeno, y que esta masa endotelial tiene unas fenestraciones a través de las cuales la insulina puede penetrar al endotelio. Esto está regulado finamente por factores angiogénicos y angiostáticos como, por ejemplo, la hormona estimulante de la angiogénesis, por el óxido nítrico que es vasodilatador, la enzima que se encarga de la fagocitosis de células beta autofágicas, y otros factores más, como la nefrina, que es una sustancia que ya era conocida en los nefrones y lo que hace es tapizar las fenestraciones que tiene el glomérulo e impedir la pérdida de alguna proteína de alto peso molecular, y que hace lo mismo a nivel del endotelio en este caso.

Por otro lado, tenemos otros factores, como moléculas de adhesión, el sensor de glucosa y el control de la apoptosis, que agregan precisión al mecanismo de regulación de la secreción de insulina. Este es el modelo que el CENEXA propone a partir de ahora y que reemplaza al previo (Figura 8). De alguna manera la angiogénesis es el nuevo elemento que estamos discutiendo.



Cagliardino et al. 2020.

Figura 7: Mecanismo de secreción de insulina.



Adaptada de Zanone et al. 2008²¹.

Figura 8: Integración célula beta-endotelio.

Tratamiento

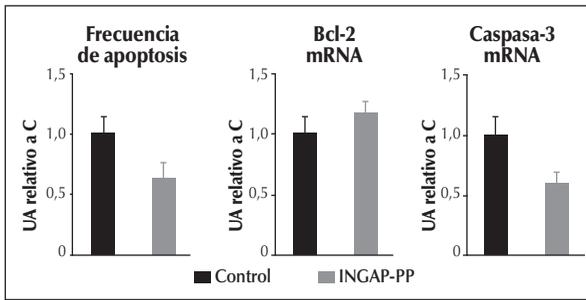
La industria cada vez más nos proporciona nuevos fármacos de más fácil manejo. Desde hace unos años estamos investigando un péptido descubierto por Vinik et al. Nosotros detectamos que este péptido era producido en distintos sectores del páncreas y hoy sabemos que hay un péptido más pequeño de 15 aminoácidos que tiene todas las capacidades del péptido intacto. La mayor parte de los efectos de este péptido, llamado INGAP-PP, lo estudiamos en nuestro laboratorio y así encontramos que si incubábamos islotes de roedores en su presencia, disminuía la frecuencia de apoptosis de los islotes. En segundo lugar, la Bcl-2, que es una globulina antiapoptótica, aumentaba su síntesis, y que la caspasa-3, que es la enzima que degrada a la célula beta, disminuía su actividad²² (Figura 9).

También, en presencia de INGAP-PP, aumenta la síntesis de insulina, su RNA y su secreción ante diversas concentraciones de glucosa (Figura 10)²².

Encontramos, además, que el INGAP-PP aumenta la actividad de la glucoquinasa y del receptor de insulina, así como el IRS-2 y el PI3K. Y lo mismo ocurre con la replicación de células beta, con la CK19, que es la que promueve la transformación de células ductales en células beta y la neurogenina que es un intermediario de la síntesis de células beta (Figura 11)²³.

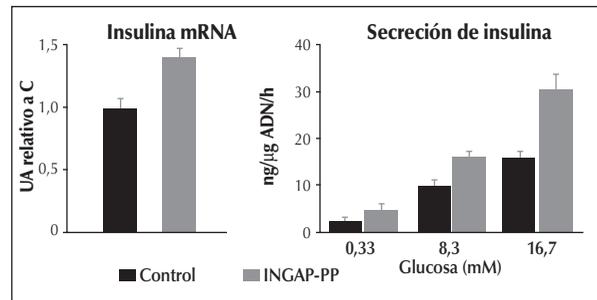
Mientras investigábamos en nuestro laboratorio, el grupo de Dungan et al. realizó un estudio, quizás anticipadamente, randomizado, doble ciego, placebo controlado, que evaluó pacientes con DM1 y DM2 que recibieron entre 300 y 600 mg de INGAP-PP durante 90 días. Observaron que en los pacientes con DM1 había un aumento de la liberación del péptido C demostrando que las células beta remanentes se reactivaban, y en aquellos con DM2 además mejoraba la HbA1c. Pero lamentablemente a los 90 días, la *Food and Drug Administration* (FDA) suspendió este estudio debido a una reacción pultácea local que se producía por la gran cantidad de INGAP-PP inyectada²⁴.

Afortunadamente un laboratorio chino produjo un análogo de INGAP-PP haciendo algunas modificaciones en la estructura de la molécula. En primer lugar, acetilando el extremo amino terminal del péptido y, en segundo lugar, sustituyendo el aminoácido asparagina que era no polar, por alanina en la posición 13, con lo cual se reforzaron las interacciones hidrofóbicas estabilizando el confórmero o isómero conformacional. Y esto modificó completamente su actividad. Nuestro grupo nuevamente se encargó de determinar la probable estructura tridimensional del péptido HDT 4010 y esto cambió sus propiedades, principalmente su estabilidad en plasma haciendo que la integridad del péptido se mantuviera más tiempo, sobre todo si lo incubábamos con plasma de distintos orígenes: humanos, pero también de rata y ratón. En la Figura 12 representamos la estabilidad en plasma en lo que es INGAP-PP en líneas de puntos y HDT4010 en línea sólida. Detectamos que, si lo incubábamos en suero de humano, a los 30 minutos nos quedaba prácticamente un poco menos del 50% de INGAP-PP intacto, a los 60 minutos quedaba un poco más de 30%, y a las 2 h no quedaba nada. Por otro lado, si en vez de INGAP-PP poníamos HTD4010, a los 30 minutos teníamos un 90% de péptido intacto, a los 60 minutos alrededor del 80% y a las 2 h todavía un poco más del 70%. Esto significa que el tiempo de contacto del péptido intacto es mucho más prolongado²⁵.



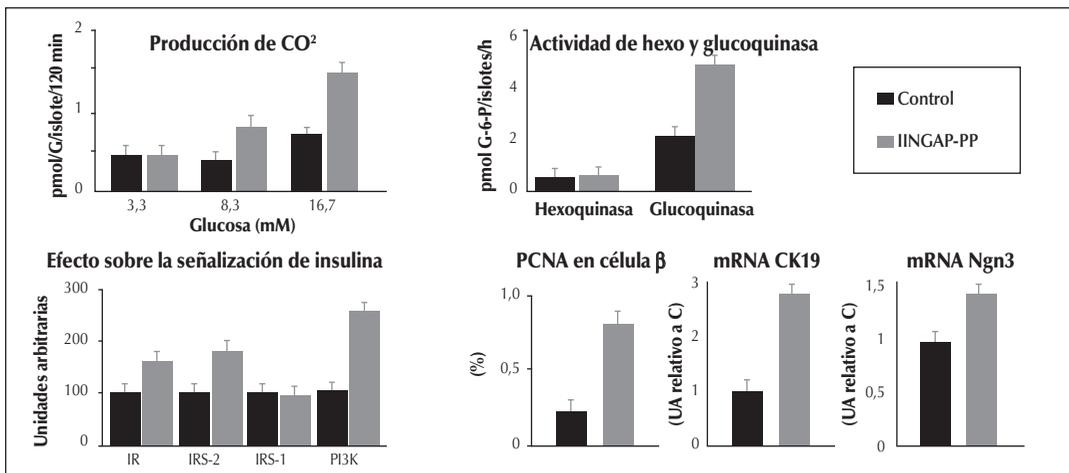
Roman et al. 2018²².

Figura 9: INGAP-PP: efecto sobre apoptosis.



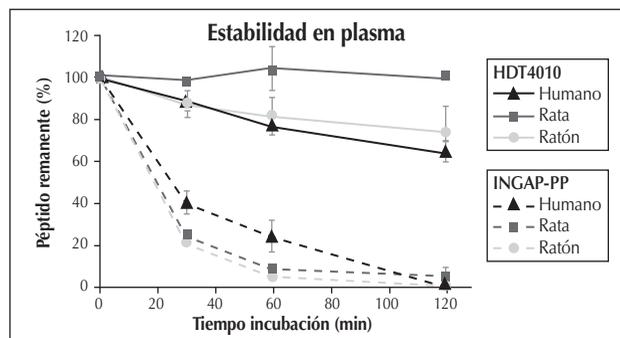
Roman et al. 2018²².

Figura 10: INGAP-PP: expresión génica y secreción de insulina.



Maiztegui et al. 2015²³.

Figura 11: INGAP-PP: diversos efectos.



Lynn et al. 2021²⁵.

La mayor estabilidad en plasma del HDT4010 prolonga su tiempo en circulación facilitando su interacción con sus receptores celulares disminuyendo la cantidad de péptido inyectado.

Figura 12: HTD4010 versus INGAP-PP.

Presuntivamente esto permitirá inyectar menos cantidad y menos reacción local. En estos momentos, desde el CENEXA intentaremos concretar un convenio con el grupo chino para realizar, en nuestro laboratorio y con investigadores locales, un estudio parecido al que se hizo con INGAP-PP a través del departamento técnico del CONICET, institución que supervisaría el contrato y lo pondría en marcha con la financiación provista por el laboratorio chino. Deseamos a la brevedad anunciarles los buenos efectos obtenidos con este nuevo péptido.

Transcripción realizada por la Dra. Mabel Graffigna y el Dr. Martín Rodríguez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;1. doi: 10.1002/14651858.CD005268.pub2.
2. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001;24:382-91.
3. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-37.
4. Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annual Review of Nutrition* 2007; 27:329-345.
5. Kyoung-Jin Oh, et al. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. *BMB Rep* 2013;46:567.
6. Gagliardino JJ, de la Hera M, Siri F; Grupo de Investigación de la Red QUALIDIAB. Evaluación de la calidad de la asistencia al paciente diabético en América Latina. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001;10(5).
7. Elgart JF, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, Gagliardino JJ. Direct and indirect costs associated to type 2 diabetes and its complications measured in a social security institution of Argentina. *Int J Public Health* 2014; 59:851-7.
8. Olivera EM, Pérez-Duhalde E, Gagliardino JJ. Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:593-596.
9. Elgart JF, Caporale JE, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, González CD, Gagliardino JJ. Association between socioeconomic status, type 2 diabetes, and its chronic complications in Argentina. *Diabetes Research and clinical practice* 2014;104:241-247.
10. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality. A simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38(8):1449-55.
11. Gagliardino JJ, Elgart J, Forti L, et al. Type 2 diabetes: prescription patterns and treatment outcomes of IDMPS survey in Argentina. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 153:86-92.
12. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jul;27(7):1535-40.
13. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):381-9.
14. Gagliardino JJ, Elgart J, Ré M, et al. Diabetes primary prevention program: new insights from data analysis of recruitment period. *Diabetes Metab Res Rev* 2018 Jan;34(1).
15. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Dec;78(3):305-12.
16. Butler AE, Bonner-Weir S, Rizza RA, Butler PC, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 Jan;52(1):102-10.
17. Rützi S, Ehses JA, Sibling RA, Prazak R, Rohrer L. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2009 Oct;150(10):4521-30.
18. Gagliardino JJ, Salazar MR, Espeche WG, et al. Arterial stiffness: its relation with prediabetes and metabolic syndrome and possible pathogenesis. *J Clin Med* 2021 Jul 23;10(15):3251.
19. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomized trial. *The Lancet* 2018;391(10120):541-551.
20. Cnop M, Hughes SJ, Igoillo-Esteve M, Hoppa MB, et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia* 2010 Feb;53(2):321-30.
21. Zanone MM, Favaro E, Camussi G, et al. From endothelial to beta cells: insights into pancreatic islet microendothelium. *Curr Diabetes Rev* 2008 Feb;4(1):1-9.
22. Román C, Maiztegui B, Del Zotto H, Gagliardino JJ, Flores LE. INGAP-PP effects on β -cell mass and function are related to its positive effect on islet angiogenesis and VEGFA production. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018;470:269-280.
23. Maiztegui B, Roman C, Barbosa H, Boschero C, Gagliardino JJ. Role of islet glucokinase, glucose metabolism, and insulin pathway in the enhancing effect of islet neogenesis-associated protein upon glucose-induced insulin secretion. *Pancreas* 2015;44(6):959-966.
24. Dungan KM, Buse JB, Ratner RE. Effects of therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus with a peptide derived from islet neogenesis associated protein (INGAP). *Diabetes Metab Res Rev* 2009 Sep;25(6):558-65.
25. Lynn S, Espinosa-Silva YR, Diambra L, McCarthy AN, Liping L, Ru B, Román C, Maiztegui B, Flores LE, Gagliardino JJ. A new analog of islet neogenesis associated protein with higher structural and plasma stability. *J Biomol Struct Dyn* 2021 Feb;39(3):766-776.