

IX REUNIÓN DE DIABETES Y OBESIDAD



TOP TEN EN DIABETES
LOS MEJORES 10 ARTÍCULOS DE LA LITERATURA
EN EL AÑO 2014 **SÁBADO, 31 ENERO**

Federico Hawkins Carranza
Catedrático de Medicina UCM
Jefe Servicio Endocrinología,
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.



Criterios utilizados para la selección de 10 artículos sobre Diabetes Mellitus publicados en Revistas Científicas Médicas durante el año 2014.

1.-Selección de 50 artículos mas citados y valorados en el campo de Diabetes Mellitus:

- Web of Science (WOS)

- PubMed

- Hot Topics de los Congresos ADA, EASD, Endocrine Society y ASBMR 2014

- Journal of Diabetes: publicación bimensual de Diabetes Americana con comentarios de los trabajos correspondientes a 2014.

- What´s new in endocrinology and diabetes mellitus 2014 UpToDate

2.-De estos se localizaron 35 artículos correspondientes a Revistas de mayor impacto.

3.-A partir de estos 35 seleccionaron 10 a partir de comentar con:

- Expertos en Diabetología pertenecientes a los Servicios de Medicina Interna y de Endocrinología

4.-Preferencia personal en una publicación.



Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes

Zoungas S, Chalmer J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraakawwa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Harnet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodger A, Williams B, MacMahon S, Patel A, and Woodward M for the ADVANCE-ON Collaborative Group

N Engl J MED 2014; 371: 1392-406

Antecedentes

1.-Los pacientes con DM 2 tienen un elevado riesgo para el desarrollo de ECV. Sin embargo, existe una **variable gradación del Riesgo CV** con muchos factores implicados.

2.-En la mayoría de los estudios se han **analizado factores de riesgo aislados**, sin abordarse el riesgo derivado de una combinación de estos factores.

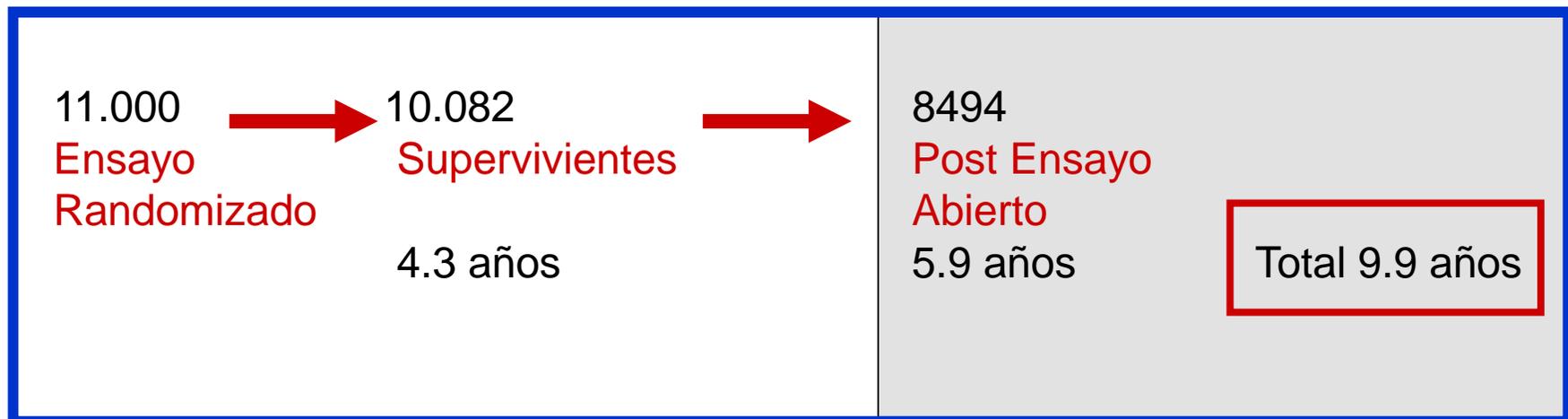
3.-El **ADVANCE** (2012) fue un ensayo para evaluar los efectos del control intensivo de la glucemia y la TA sobre la ECV en pacientes con DM2 (>50 años) de larga duración y elevado riesgo para enfermedad vascular.

Los pacientes fueron asignados a **perindopril (4mg)+indapamida(1.25 mg)** vs.placebo y también a dos subgrupos: **Intensivo** (glicazida) HbA1c<6.5% y estándar.

.

En la primera fase del ADVANCE (4.3 años) se describieron diferencias en los grupos activos frente a placebo:

- 1.- **Disminución de la TA media en 5.6 / 2.2 mmHg.** La TA media obtenida fue de aproximadamente 134.5/74 y 140/76 mmHg respectivamente.
- 2.- Una menor tasa de eventos **macrovascular y microvasculares** (15.5 versus 16.8%).
- 3.- Una menor tasa de **mortalidad cardiovascular** (3.8 versus 4.6%) y de **todas las causas** de mortalidad (7.3 versus 8.5%).



En el ADVANCE-ON (2014), 8494 pacientes continuaron el estudio hasta completar 9.9 años, con los mismos objetivos terapéuticos y fármacos.

- 1.-La diferencia media de **TA intergrupo** observada inicialmente no era evidente (137/74 perindopril-indapamida vs. 136/74 en el placebo).
- 2.-La diferencia media entre grupos en **HbA1c** observada en la fase de randomización, no fue evidente (0.67%, $p < 0.001$) en la visita post-ensayo.
- 3.-Los pacientes con perindopril-indapamida tuvieron una **menor tasa de muerte de cualquiera causa** (15.3 vs. 16.7%) así como una **menor tasa de eventos CV** (13.3 vs. 14.2%).

Combinando las dos fases del ensayo (10 años de seguimiento) la **mortalidad de todas las causas** fue significativamente menor en el grupo en tratamiento (HR 0.91, 95% CI 0.84-0.99),

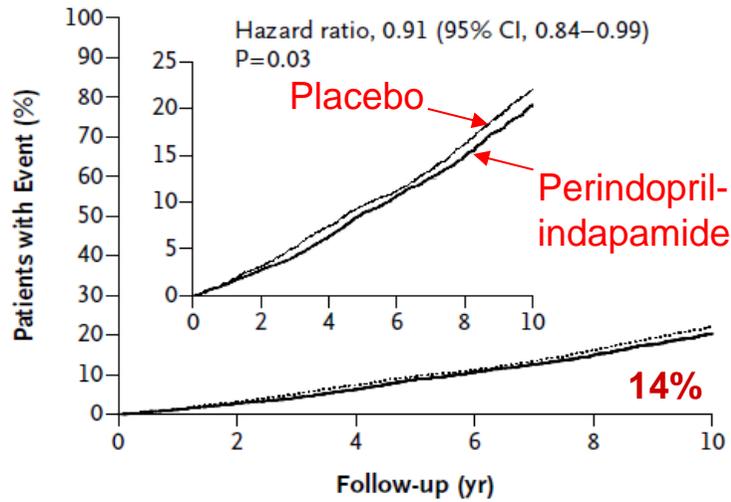
- 4.-Se evidencio un beneficio acumulado respecto a la **nefropatía terminal** (HR 0.54; 95 CI, 0.34-0.85 $p = 0.007$).

(ADVANCE= Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diaamicron Modified Resease Controlled Evaluation

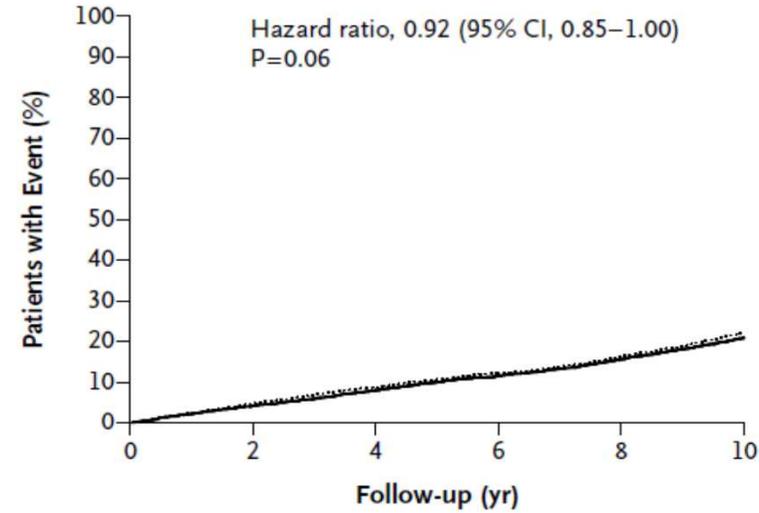
Comparación tratamiento activo vs. Placebo

Placebo Active

A Death from Any Cause



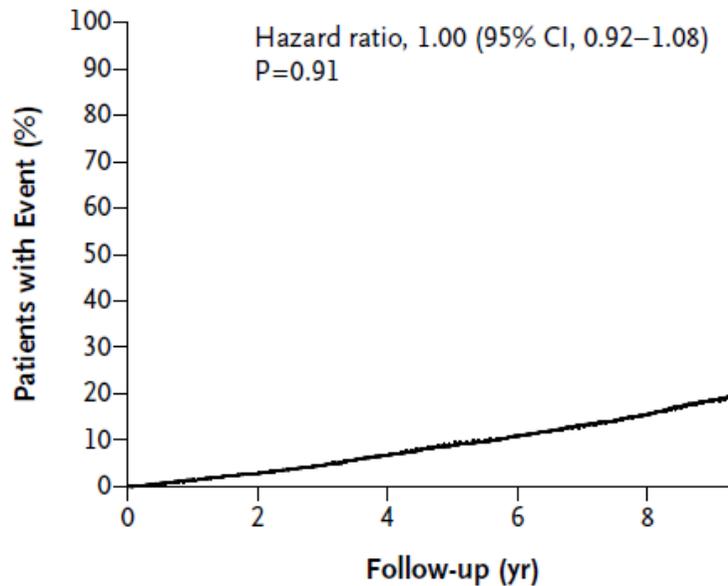
B Major Macrovascular Events



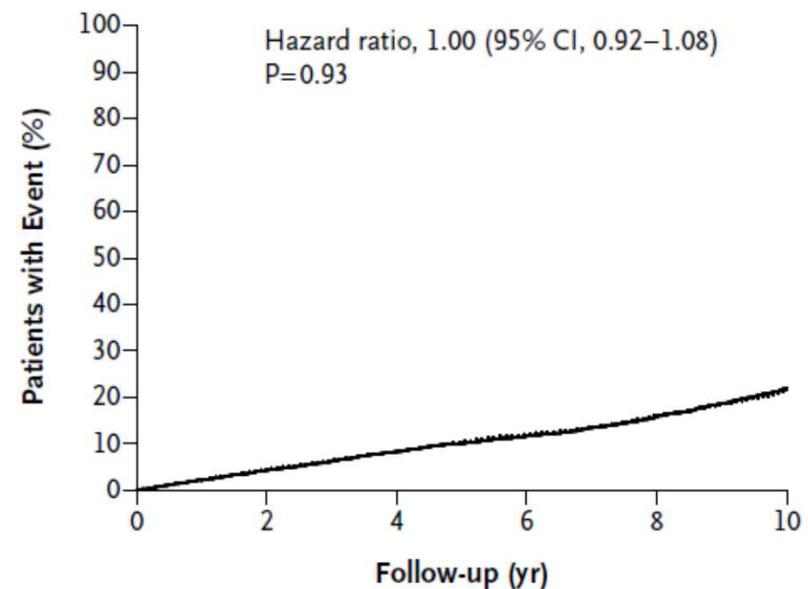
Comparación tratamiento intensivo vs. standard

Standard Intensive

A Death from Any Cause



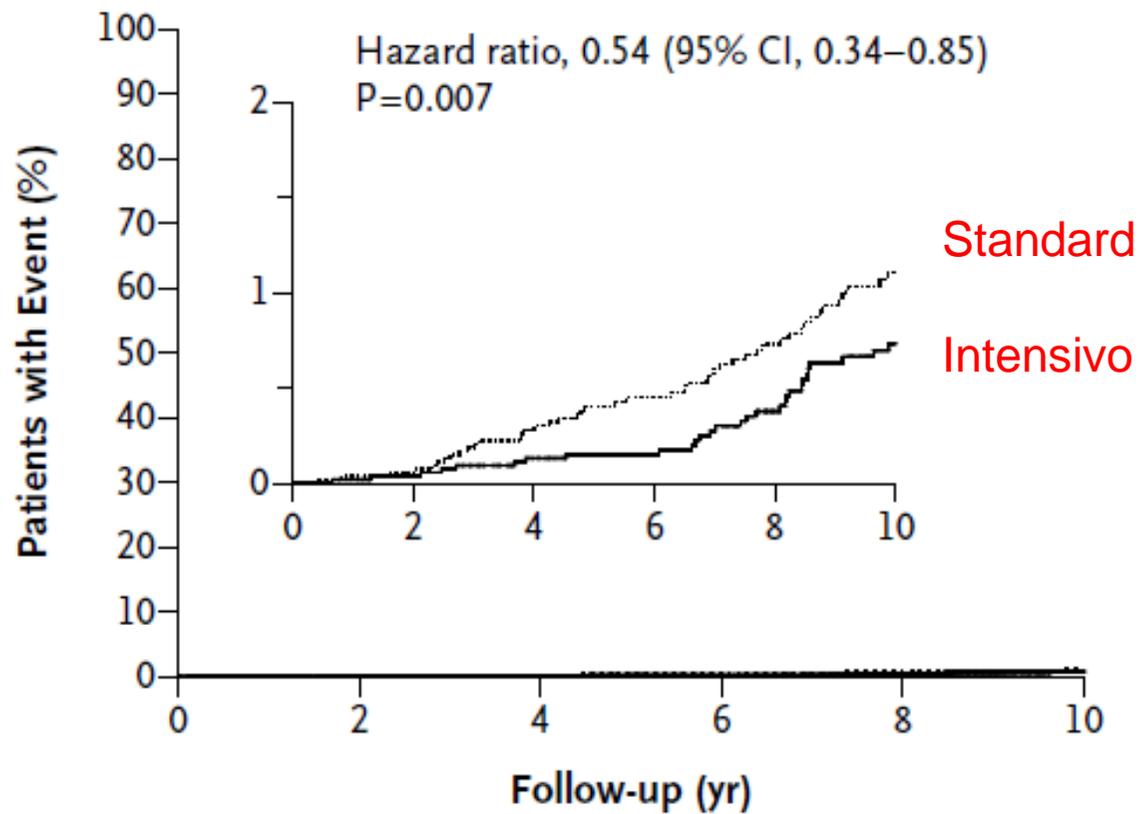
B Major Macrovascular Events



Comparación tratamiento intensivo vs. estándar

Standard Intensive

E End-Stage Renal Disease



Conclusiones:

En la segunda fase del estudio ADVANCE-ON:

- 1.-Los beneficios con respecto a la **mortalidad de cualquiera causa y ECV** que originalmente se observaron con los antihipertensivos fueron atenuados pero continuaron siendo significativos al final del estudio.
- 2.-No hubo evidencia que el **control intensivo de la glucemia** llevara a beneficios a largo plazo respecto a la mortalidad o eventos macrovasculares.



Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes

Marcus Lind, Ann-Marie Svensson, Mikhail Kosiborod, Soffia ,Aldina Pivodic, Hans Wedel, Sofia Dahlqvist, Mark Clements, and Annika Rosengren.

N Engl J Med 2014; 371:1972-82

Antecedentes

- 1.-**La DM tipo 1 se asocia con un riesgo aumentado de muerte prematura.** En los DM <30 años este exceso de mortalidad se debe sobre todo a complicaciones agudas –hipoglucemia y cetoacidosis; la enfermedad CV es la causa fundamental de fallecimiento en edades posteriores.
- 2.-**Menos del 15% de los DM tipo 1,** alcanzan el objetivo de HbAc <7%, que sería deseable para la reducción de complicaciones microvasculares y cardíacas.
- 3.-El exceso de riesgo de fallecimiento de cualquiera causa y CV en pacientes con DM con ***variados grados de control glicémico***, en comparación con la población general no ha sido estudiado.

Objetivo: Evaluar esta relación a partir del Registro Nacional de Diabetes de Suecia, iniciado en 1996 y que incluye información de factores de riesgo, complicaciones de la diabetes y medicaciones, en pacientes mayores de 18 años. Para cada paciente se seleccionaron al azar 5 controles pareados por sexo, edad y condado.

Resultados:

Seguimiento medio de **8 años** en ambos grupos

1.-Fallecimientos totales:

8% de los DM (2701/ 33.915 DM)

2.9% de los controles (4835/169.249 controles)

Tasa de Riesgo 3,52 (95% CI 3,06-4.04)

2.-Fallecimientos de causa CV:

2.7% para los DM

0.9% controles

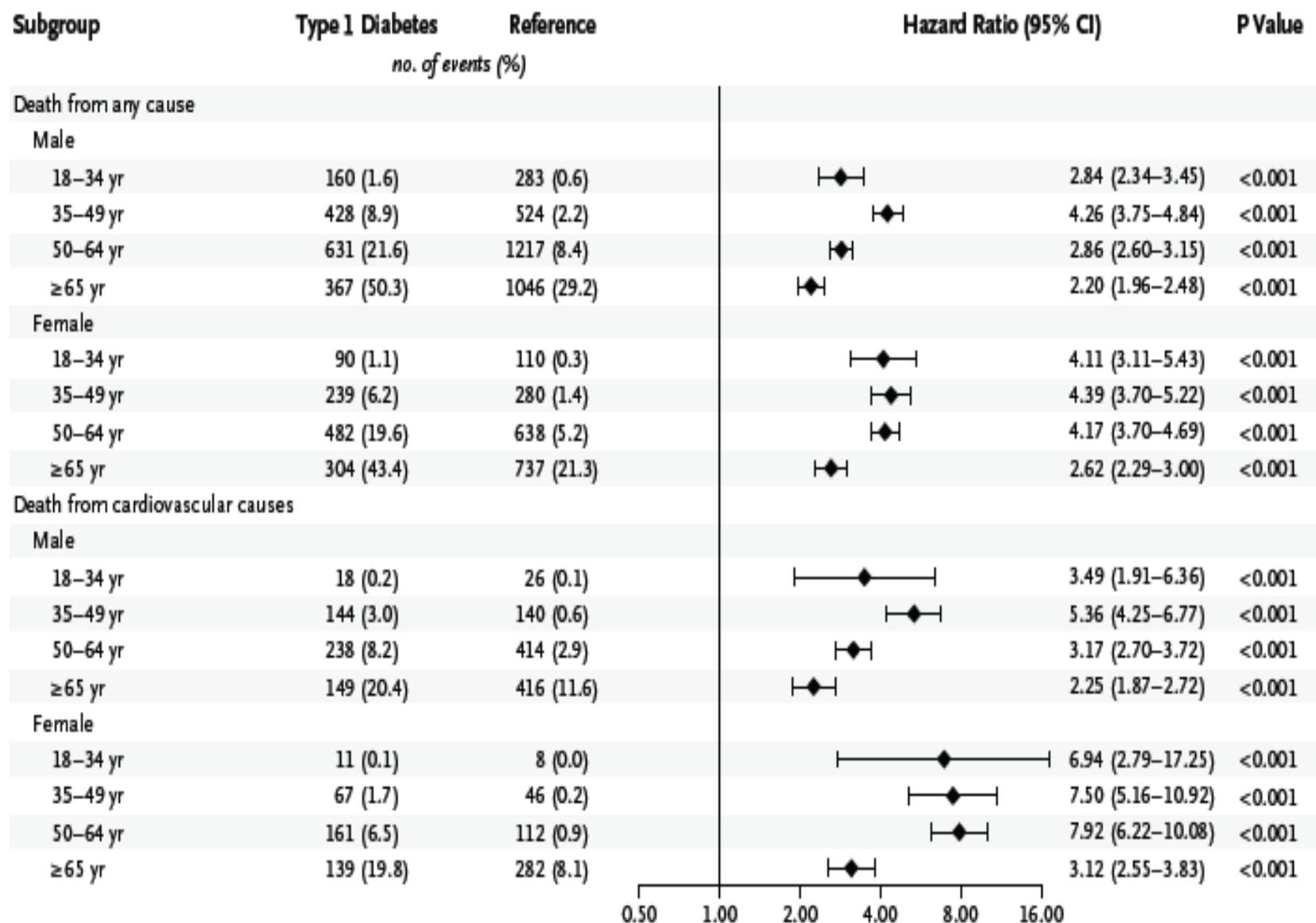
Tasa de Riesgo 4,60 (95% CI 3,47-6.10)

Tasa de Riesgo para fallecimientos por cualquier causa y por causa cardiovascular para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, comparados con controles de acuerdo con niveles HbA1c

Niveles de HbA1c	Fallecimientos de cualquier causa	Fallecimientos de causa CV
≤6.9%	2.36 (95% CI 1.97-2.83)	2.92 (95% CI 2.07-4.13)
7.0-7.8%	2.38 (95% CI 2.02-2.80)	3.39 (95% CI 2.49-4.61)
7.9-8.7%	3.11 (95% CI 2.66-3.62)	4.44 (95% CI 3.32-5.96)
8.8-9.6%	3.65 (95% CI 3.11-4.30)	5.35 (95% CI 3.94-7.26)
≥9.7%	8.51 (95% CI 7.24-10.01)	10.46 (95% CI 7.62-14.37)

Analisis Cox ajustado por edad, sexo, duración DM, nivel educación.

La elevada tasa de riesgo de mortalidad CV y por otras causas permanece elevada por sexos.



Conclusiones:

- 1.-Los pacientes con DM tipo1 y niveles de *HbA1c de 6.9% o inferiores*, tuvieron un riesgo de fallecimiento por cualquier causa o CV, que fue el **doblo** del riesgo de los sujetos controles.
- 2.-Los pacientes con DM tipo 1 y *mal control glicémico* tuvieron un riesgo de fallecimiento por cualquier causa o CV de **8 y 10 veces mas** respectivamente, en comparación con la población general.
- 3.-En comparación a los varones, las *mujeres* con DM1 tuvieron un mayor aumento de fallecimiento CV.
- 4.-No hay *diferencias anuales* en el riesgo de fallecimiento en los DM1
- 5.-El fallecimiento por *cáncer* no fue mayor en los DM1

Tratamiento DM



Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes -3 Year Outcomes

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ÉSH, Nissen SE, Kashyyap SR
For the STAMPEDE Investigators.

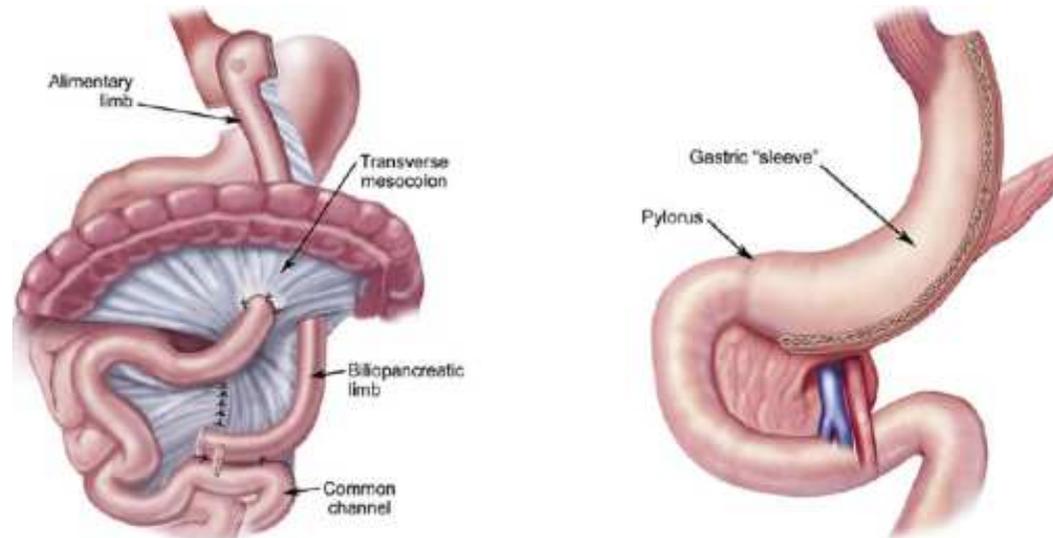
N Engl J Med 2014;370: 2002-13

Introducción

Estudios observacionales y randomizados controlados, han demostrado que el bypass gástrico en-Y de Roux, la gastrectomía en sleeve (en manga), en banda ajustable y la derivación biliopancreática, pueden mejorar el control glicémico y favorablemente los factores de riesgos CV.

En el **STAMPEDE** (NEJM 2012) **al cabo de un año** de la randomización, **el bypass gástrico y la gastrectomía sleeve**, fueron superiores a la terapia intensiva en el control glicémico y en disminuir ECV.

Se requieren estudios de **mas largo plazo** para conocer: 1) la duración de los beneficios metabólicos de la cirugía; 2) seguridad a largo plazo; 3) calidad de vida; 4) efectos sobre las complicaciones y enfermedades relacionadas con la diabetes



Diseño del estudio

-3 años de duración

150 pacientes obesos randomizados a 3 grupos en los que los efectos de la terapia **medica intensiva** (n=40) fueron comparados con el **bypass gástrico** (n=48) y la **gastrectomía sleeve** (n=49).

Criterios de elección: edad 20-60 años, HbA1c >7% y IMC de 27 a 43 kg/m²

Objetivo primario:

-HbA1c de 6% o menor con/sin la utilización de medicación antidiabética

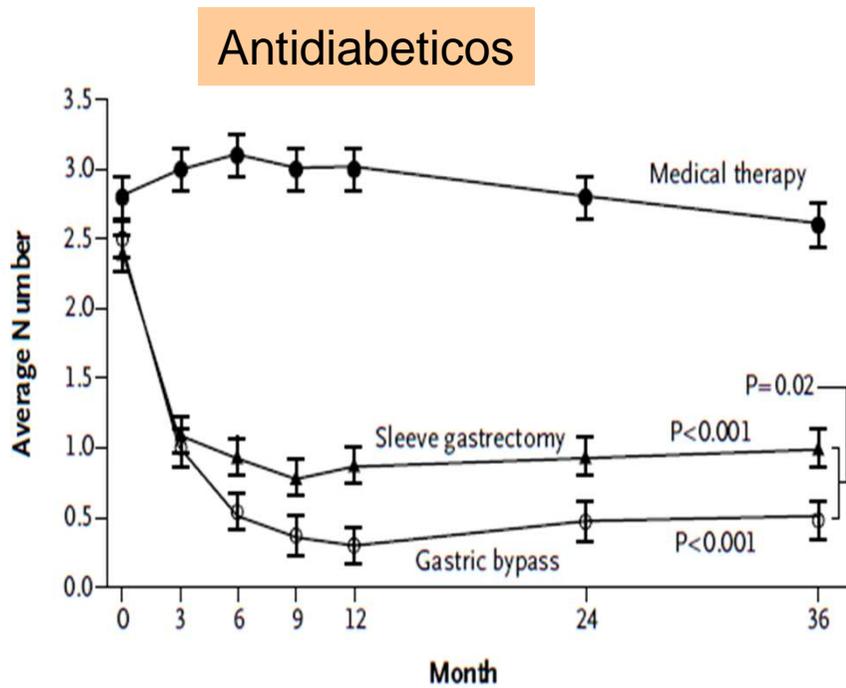
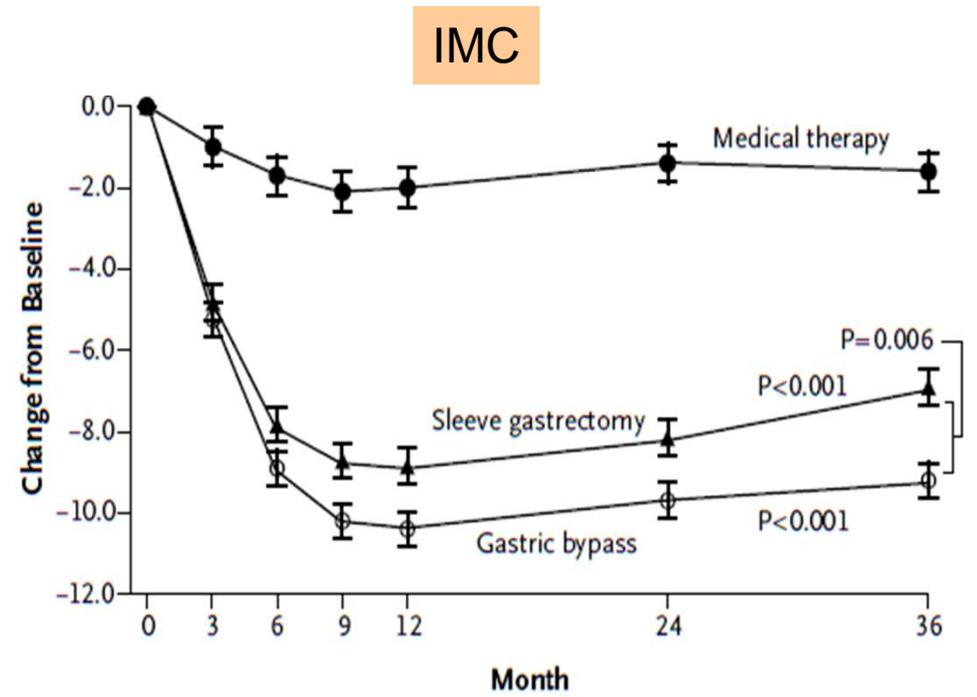
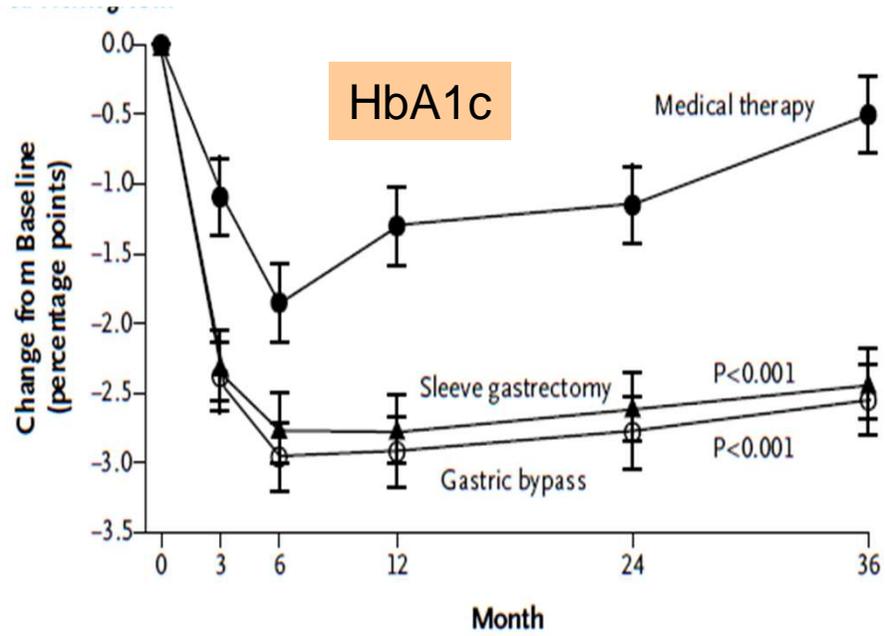
Objetivos secundarios:

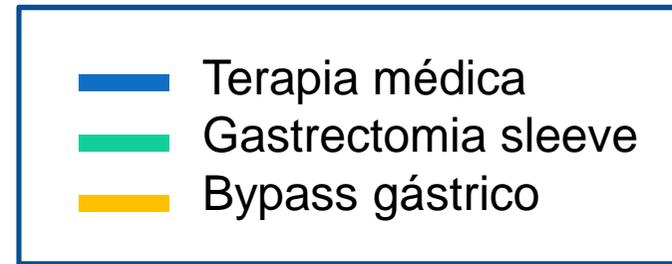
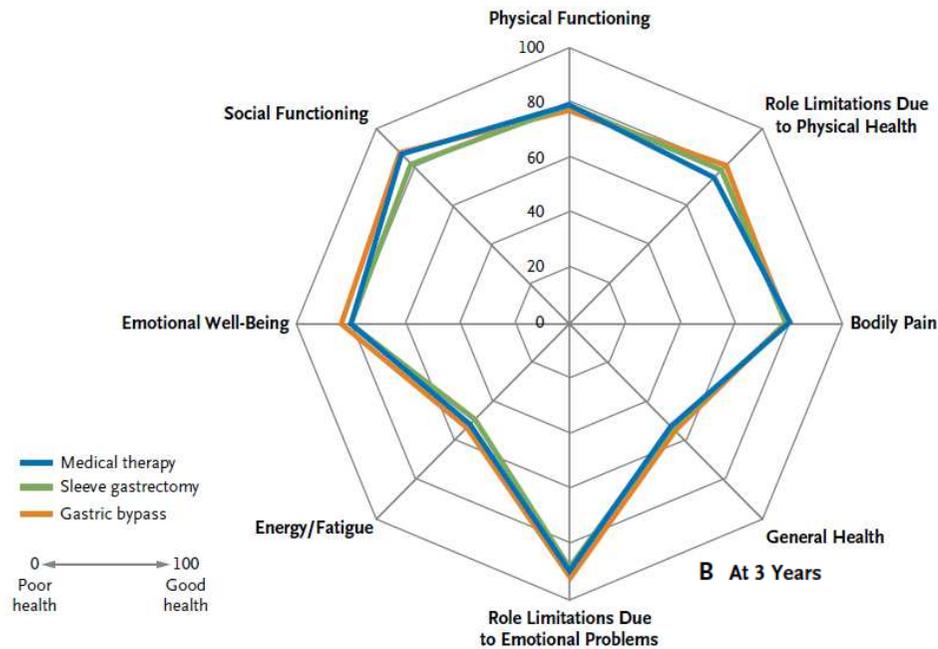
-Medición control glicémico, pérdida peso, TA, niveles lípidos, función renal, grosor intima carótida, uso medicación, eventos adverso, Complicaciones relacionadas con la diabetes y calidad de vida.



Comparación datos basales y a los 3 años

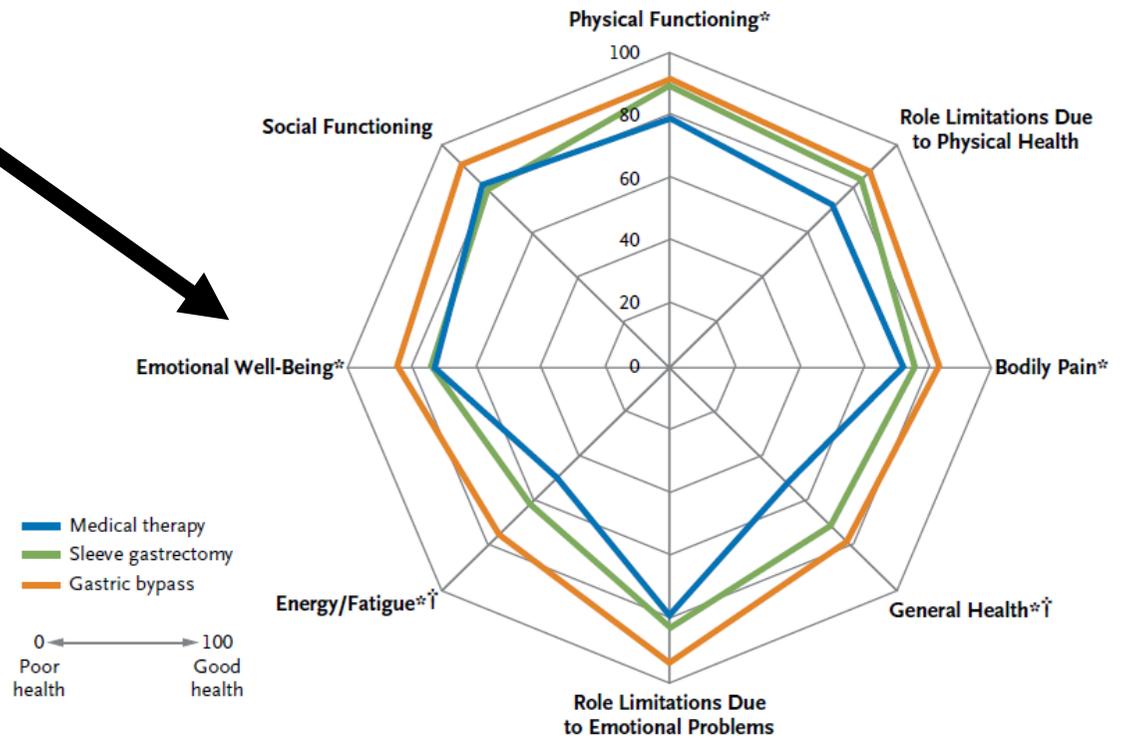
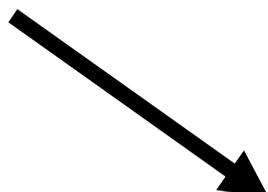
Objetivo	Tratamiento medico a	Bypass Gástrico b	Gastrectomía sleeve c	Valor p
HbA1c % Basal 3 años	9.0±1.4 8.4±2.2	9.2±1.4 6.7±1.3	9.5±1.7 7.0±1.3	<0.001 a/b a/c b/c
Peso cambio 3 años kg % cambio de basal	-4.3±8.3 -4.2±8.3	-26-2±10.6 -24.5±9.1	-21.3±9.7 -21.1±8.9	<0.001 a/b a/c b/c
% cambio de LDL HDL TG	2.5±29.9 4.6±20.7 -21.5	16.9±54.5 34.7±27.3 -45.5	14.5±52.5 35.9±31.0 -31.5	<0.001 a/b a/c 0.01 a/b a/c





Scores de calidad de vida basal

Scores de calidad de vida a los 3 años postrandomización



Resultados:

1.-El nivel de **HbA1c** de $\leq 6\%$ se obtuvo en el:
38% bypass gástrico,
24% gastrectomía sleeve
5% del grupo con medicación (p=0.01)



2.-Los niveles de **glucemia plasmática** media fueron significativamente menores en los dos grupos quirúrgicos frente al médico (p<0.01)

3.-Se redujo el uso de **antidiabéticos** (incluyendo insulina). Los pacientes con **Bypass gástrico** requirieron menos medicación que el **grupo sleeve** (0.48±.80 vs 1.02±1.01)

4.-Mayor reducción del **peso, IMC, circunferencia cintura e índice cintura/cadera** tras Bypass gástrico y gastrectomía en sleeve.

5.-La disminución de **TG** y aumento de **HDL** se mantuvo durante los tres años en el grupo quirúrgico.

6.- Hubo mejoría en **calidad de vida** en grupos con cirugía comparados con grupo medico.

7.-**Efectos adversos:** 4 pacientes de los grupos quirúrgicos necesitaron otra intervención en los primeros 12 meses postrandomización.



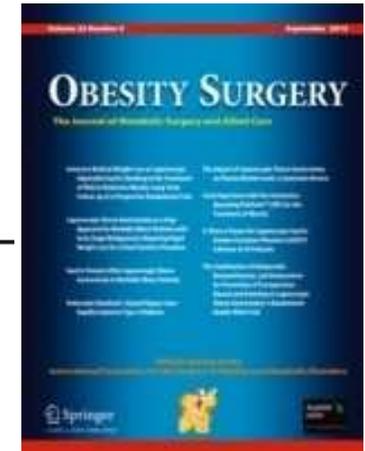
Conclusiones:

La cirugía bariátrica representa una estrategia potencialmente útil para el tratamiento de la DM tipo 2, permitiendo alcanzar **objetivos glucémicos** que no se logran con la terapia médica intensiva.

La reducción de los factores de riesgos CV fue sostenida, con disminución de los hipolipemiantes y antihipertensivos.

Se produce una notable mejoría de la **calidad de vida**

Permanece por conocer si disminuyen la morbilidad y mortalidad microvascular y macrovascular.



Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery

M. Fried • V. Yumuk • J. M. Oppert • N. Scopinaro • A. Torres • R. Weiner • Y. Yashkov • G. Frühbeck • on behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO)



Indicaciones de la Cirugía bariátrica en la DM tipo 2

DM tipo 2 y IMC >35-40 kg/m²

DM tipo 2 con IMC 30-35 kg/m² serán considerados para cirugía bariátrica de forma individualizada :

Edad, sexo, distribución de la grasa, duración DM2, niveles HbA1c, multiterapia antidiabetes, dislipemia, presencia de trastornos de la alimentación,

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

www.jasn.org



Renal Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes and Macroalbuminuria

Ian H. de Boer,^{*} Maryam Afkarian,^{*} Tessa C. Rue,[†] Patricia A. Cleary,[‡] John M. Lachin,[‡] Mark E. Molitch,[§] Michael W. Steffes,^{||} Wanjie Sun,[‡] and Bernard Zinman[¶] for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group

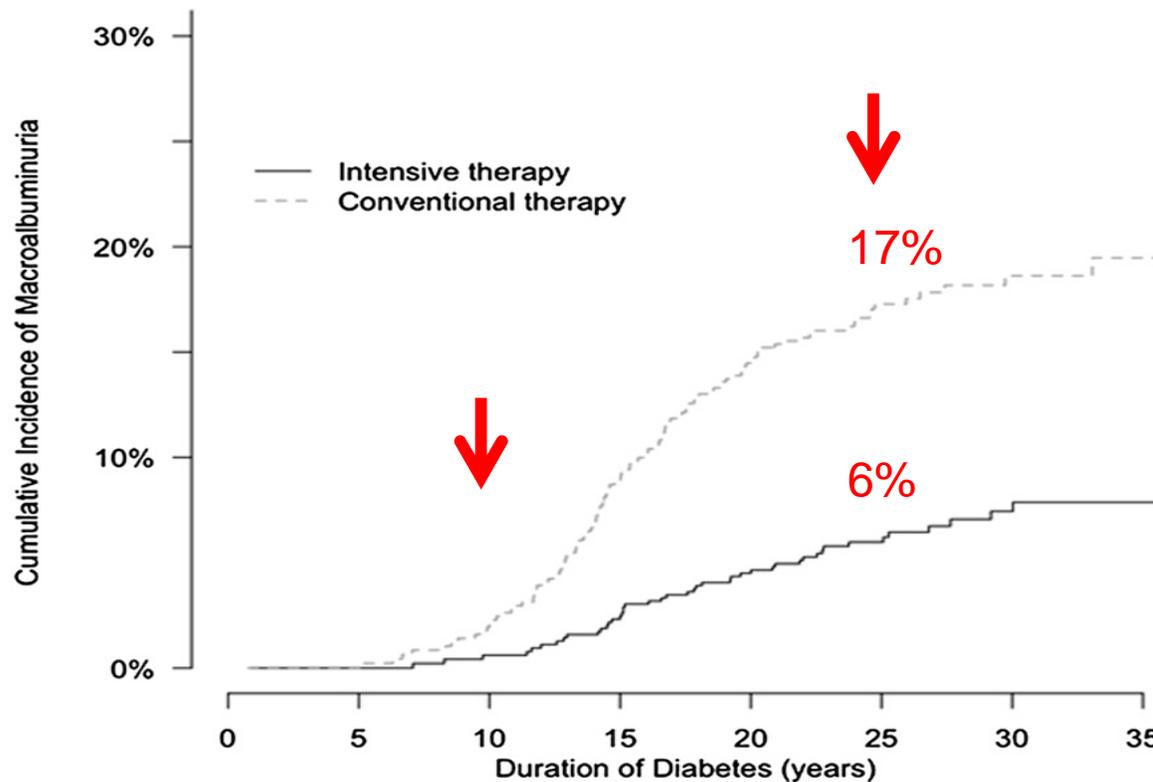
J Am Soc Nephrol **25**: 2342–2350, 2014

Antecedentes

- La macroalbuminuria (MAU=excreción urinaria >300 mg/d) ha sido considerada como un **estadio irreversible de daño renal** que evoluciona a la insuficiencia renal terminal (IRT).
- En la década de los 80 en los pacientes con DM tipo 1, la presencia de MAU se asociaba una **incidencia acumulada de IRT que en 15 años llegaba al 75%**.
- El devenir renal a largo plazo de la MAU en los últimos años y con **nuevos tratamientos antihipertensivos** no ha sido bien caracterizado.
- Objetivos:** El **DCCT** y su estudio observacional posterior (**EDIC**) ha permitido evaluar este hecho en pacientes seguidos por 25 años después del diagnóstico de MAU.

Resultados:

1.-Incidencia de la Macroalbuminuria. En el DCCT/EDIC el desarrollo de MAU fue raro antes de los 10 años de duración de la diabetes; aumentando posteriormente. La incidencia acumulativa de MAU a los **25 años** fue de 6% en el grupo con tratamiento intensivo frente al 17% del grupo convencional.



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35
Intensive	0	409	535	676	643	403	216	71
Conventional	0	439	567	640	575	353	168	58

Resultados

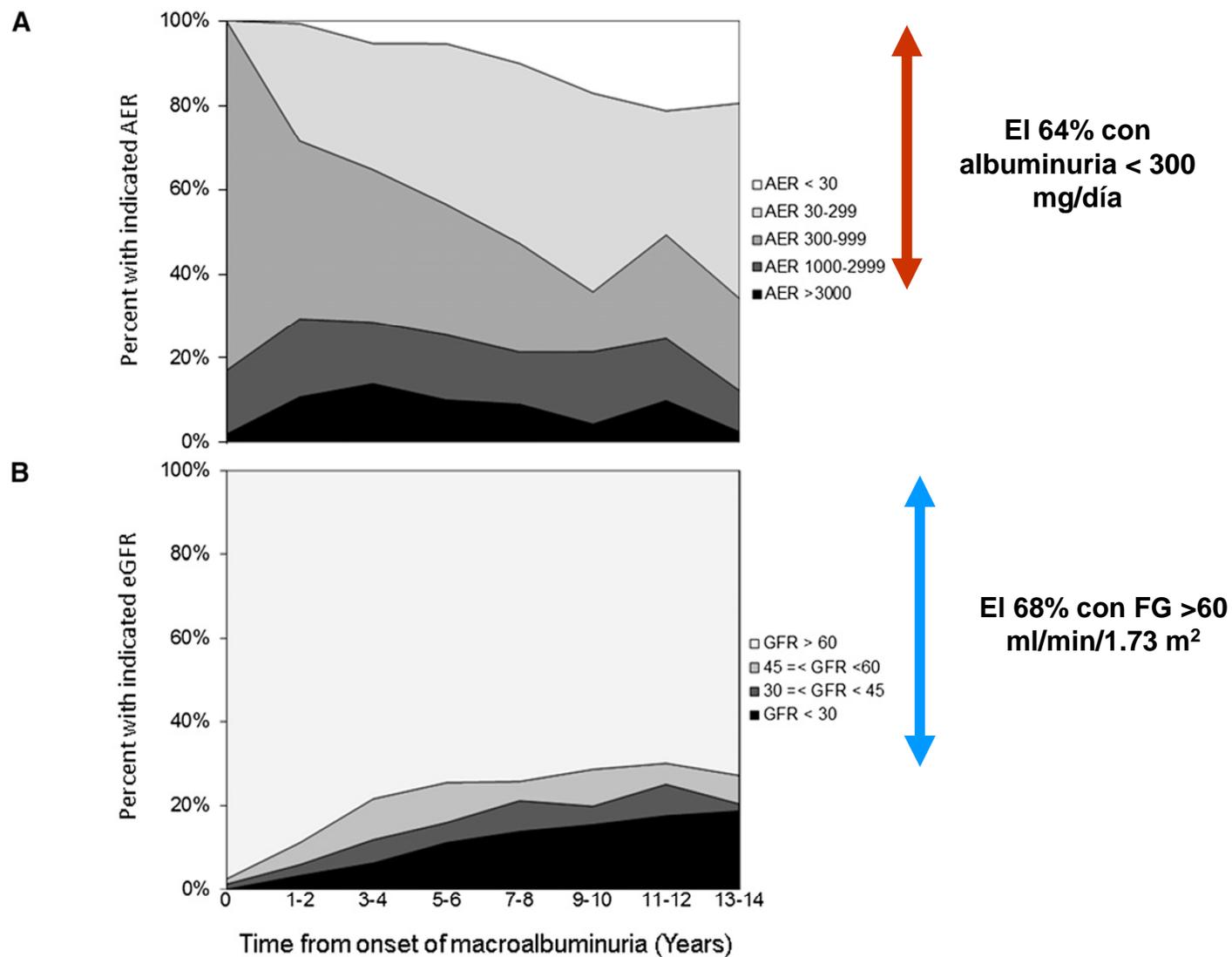
2. Evolución de la Macroalbuminuria desde el diagnóstico (n=159):
 - Retornaron a microalbuminuria (61 pacientes); a los 10 años la incidencia acumulada con albuminuria < 300 mg/día fue del 52%
 - La normoalbuminuria (< 30 mg/día) a los 10 años fue del 13%

3. Los pacientes con macroalbuminuria con menor progresión de su enfermedad renal se caracterizaron por tener menor HbA1c y menor Presión arterial sistólica y diastólica.

4. La incidencia acumulada de progresión de la enfermedad renal (FG < 60 ml/min/1.73 m²) a los 15 años fue del 42%. Inferior a la referida previamente:
 - 49% Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study (2007)
 - 53% Joslin Study (2012)

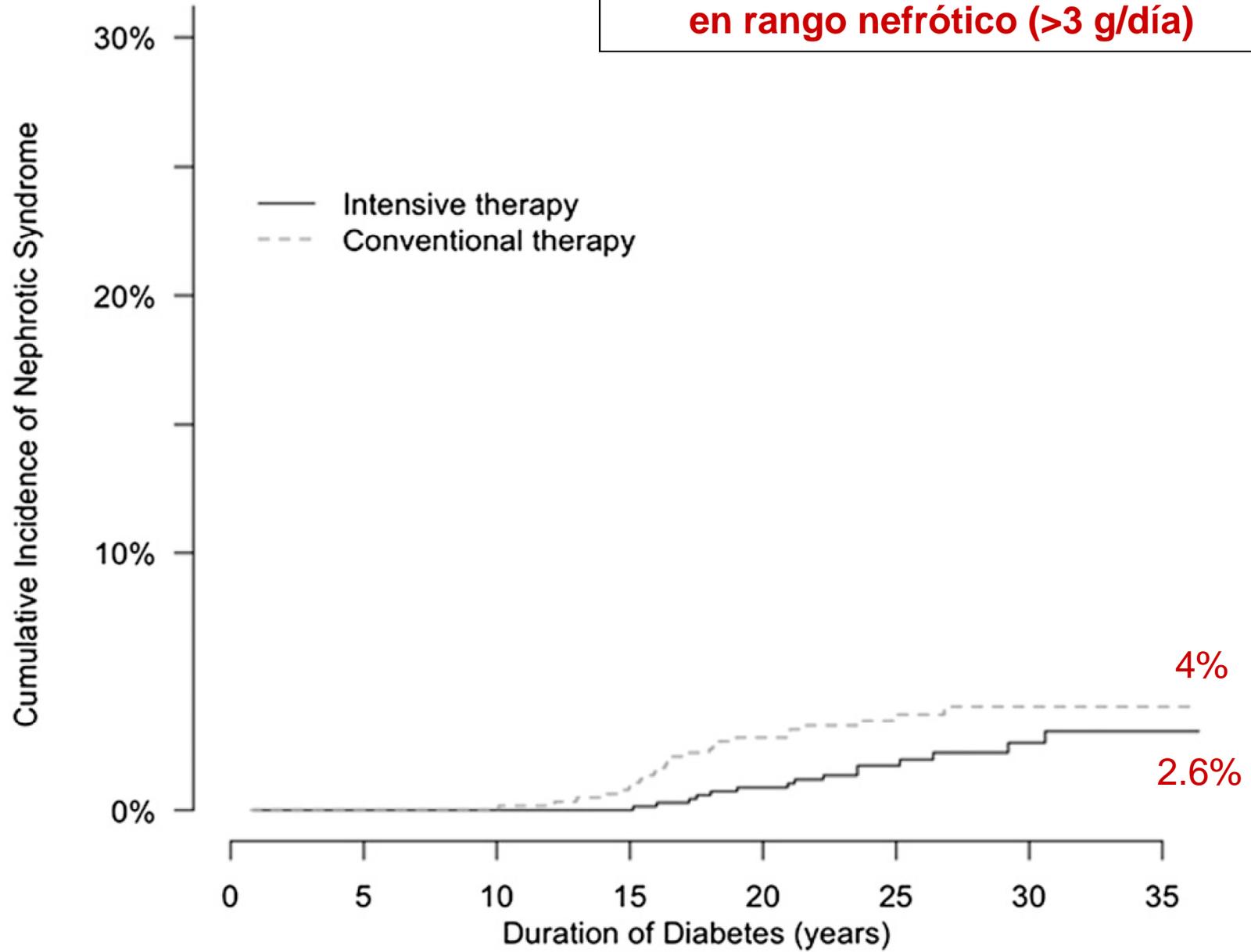
5. La incidencia acumulada de insuficiencia renal terminal (FG < 10 ml/min/1.73 m²) al cabo de 10 años fue del 16%. Similar a la referida:
 - 3-14% Finn Diane (2011)
 - 13-30% Joslin Cohorts Study (2011)

Distribucion de albuminuria y FGR por tiempo de comienzo de la Macroalbuminuria en 159 pacientes con DM!



No. of Participants	159	140	130	110	89	70	61	41
Prevalence of RAS inhibitor use, %	31	56	67	77	81	83	84	88

**Incidencia acumulada de proteinuria
en rango nefrótico (>3 g/día)**



Conclusiones

- Confirman que la **MAU** en la DM tipo 1 marca una **situación de progresión** de la insuficiencia renal.
- La **estabilización e incluso la regresión de la MAU** en la DM tipo 1 ocurre con más frecuencia de lo referido previamente en la literatura, probablemente como resultado de un mejor tratamiento integral en la actualidad.
- **La aparición de MAU obliga a una intensificación del tratamiento integral** en los pacientes con DM tipo 1 (control HbA1c, bloqueo SRAA).

Ensayo clínico



Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial

Scirica BJ, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim Ptr, Udell JA, et al. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.

Circulation 2014; 130:1579-88

Antecedentes

-La DM tipo 2 duplica el riesgo de complicaciones mayores CV.

Preis SR, etl al. Circulation 2009

-No se conoce con certeza, si cualquiera estrategia para disminuir la glucemia, o agentes terapéuticos específicos son seguros desde el punto de vista CV y capaces de disminuir el riesgo CV.

The action to control CV risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008

-La mayoría de los ensayos no han tenido suficiente potencia, o no han demostrado beneficios CV en la evaluación de estos fármacos.

Scirica BJ et al N Engl J Med 2013

-En el año 2008, la FDA y la EMEA han modificado su proceso de aprobación para los nuevos hipoglucemiantes, requiriendo la demostración de seguridad cardiovascular.

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>).

Diseño:

Estudio randomizado, doble ciego:

16.492 pacientes con DM tipo 2, HbA1 basal 6.5-12% en los 6 meses anteriores a la randomización, y una historia de enfermedad cardiovascular establecida o de múltiples factores de riesgo para enfermedad vascular y que fueron tratados con:

Saxagliptina (inhibidor DPP4) 5 mg/día (n=8280) y Placebo (n=8212)

Seguimiento: 2.1 años.

Objetivo primario: Muerte CV, infarto miocardio, isquemia coronaria

Objetivo Secundario: Hospitalización por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria o angina inestable.

Resultados:

- 1.- Los **objetivos primarios y secundarios** obtenidos fueron similares entre el grupo saxagliptina y control.
- 2.- Sin embargo, hubo un aumento del **riesgo del 27%** para **Hospitalización por insuficiencia cardiaca** para la Saxagliptina (Tasa Riesgo 1,27; 95% IC 1.07-1.51, $p < 0.007$; riesgo absoluto 0.7%).
- 2.- El aumento de este riesgo **fue mas prominente en los 12 primeros meses**
- 3.- Pacientes con el mayor riesgo de hospitalización tenían **insuficiencia cardiaca previa**, niveles elevados de **péptido natriurético** (NT-proBNP) o **FG < 60 mL/min.**
- 4.- No se ha confirmado ningún **mecanismo** a través del cual la Saxagliptina pueden exacerbar el fallo cardiaco.

**Nº pacientes hospitalizados
y HR por IC**

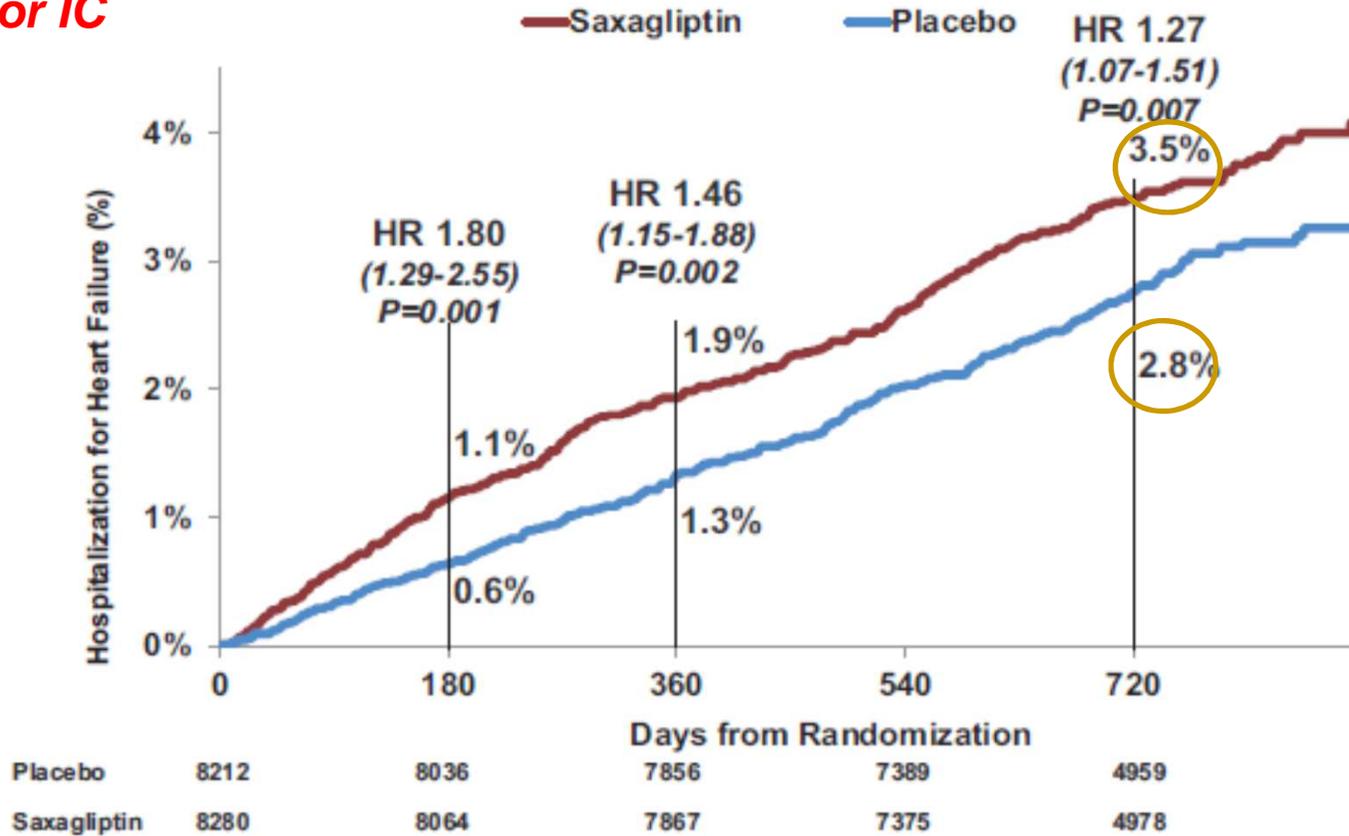
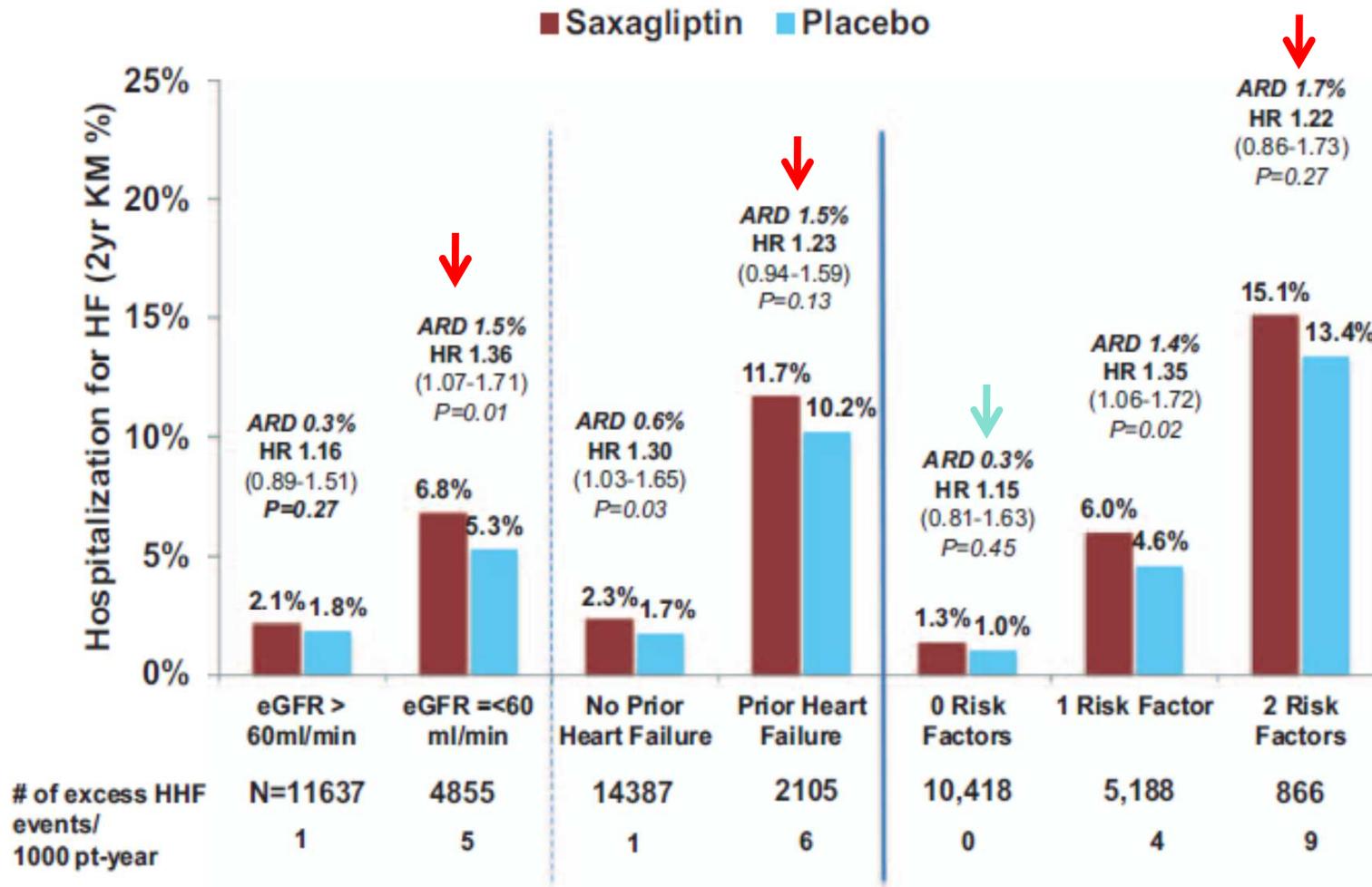
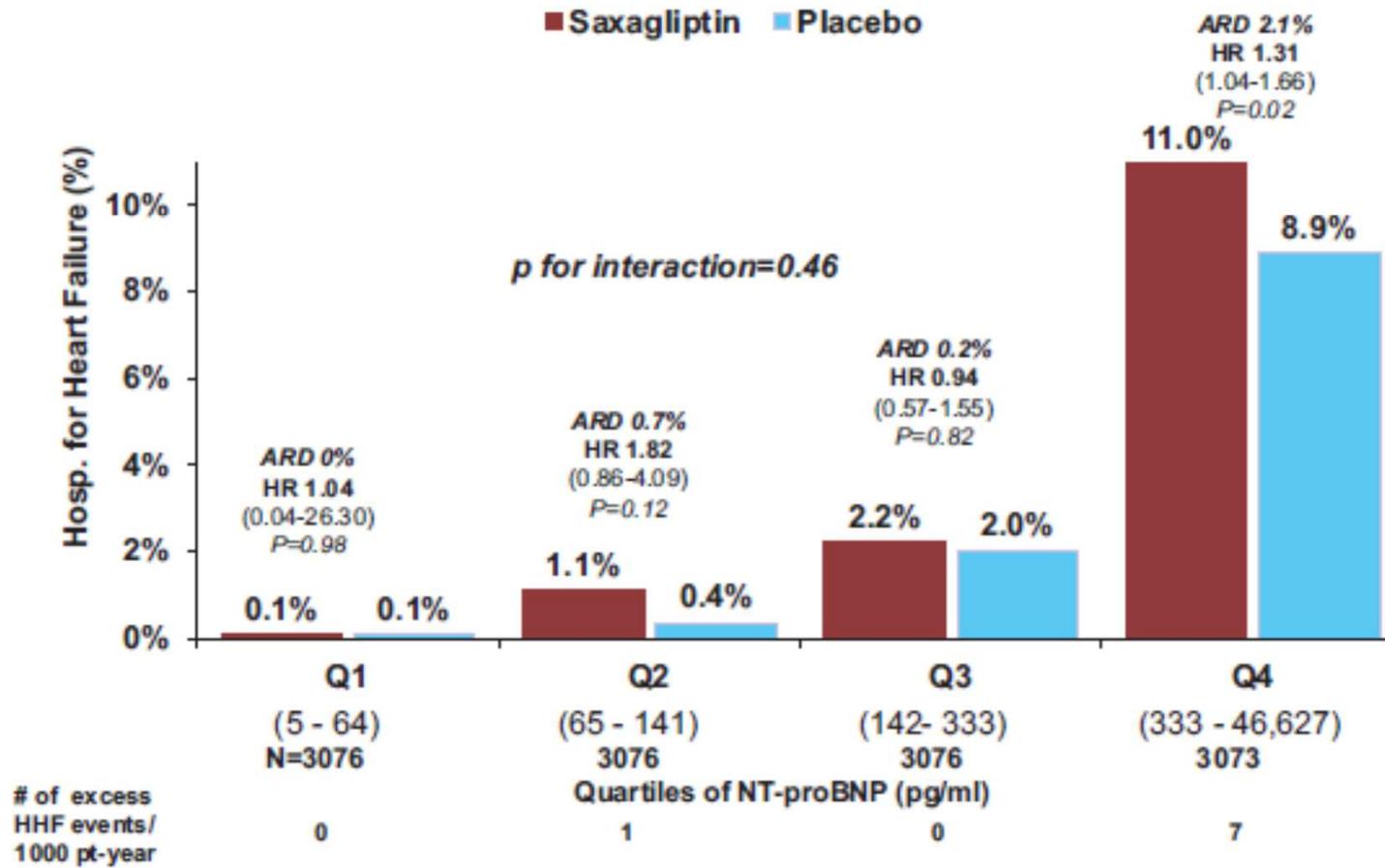


Figure 1. Kaplan-Meier failure estimates of hospitalization for heart failure according to treatment with saxagliptin versus placebo. Kaplan-Meier estimates and corresponding hazard ratios (HR) are presented at 6 months, 12 months, and 2 years.

Riesgo de Hospitalización por IC con y sin FR: FGR <60 ml/min IC previa



Riesgo de Hospitalización por IC según cuartiles de péptido natriurético (NT-proBNP)



Conclusiones:

1.-Un reciente meta análisis de 84 estudios ha confirmado que el riesgo de insuficiencia cardiaca es mayor en los pacientes **tratados con inhibidores de DPP-4** comparados con placebo (Odds ratio 1.19, IC 95% 1,03-1.37, $p < 0.05$)

Monami M et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014

2.-No se conoce **el mecanismo** por el cual los inhibidores de DPP-4 podrían aumentar la insuficiencia cardiaca, ni del riesgo de hospitalización.

3.- La decisión para elegir un agente antihiperглиcémico de este grupo debe evaluar los **beneficios potenciales** en reducir las complicaciones microvasculares vía control glicémico, con los **eventos adverso** como hipoglucemia e insuficiencia cardiaca.

-Los beneficios potenciales de los antidiabéticos aparecen en periodos de tiempo prolongados.

-El riesgo de fallo cardiaco parece emerger mas tempranamente

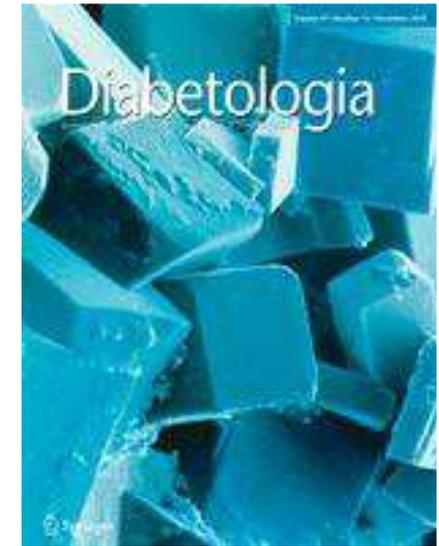
Fonarow GC, Circulation 2014;130:1565

Ensayo clínico

HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea

Peter N. Weissman, Molly C. Carr, June Ye, Deborah T. Cirkel, Murray Stewart, Caroline Perry, Richard Pratley

Diabetologia (2014) 57:2475–2484



Antecedentes

La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 requieren **agentes adicionales** a los cambios de estilo de vida y metformina, para alcanzar objetivos glicémicos.

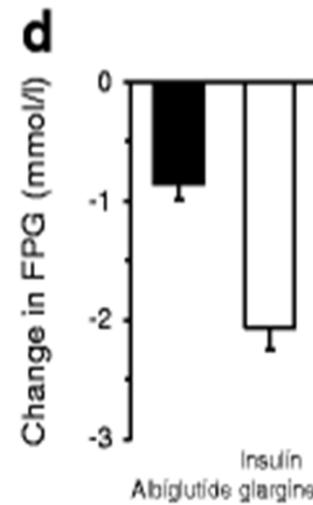
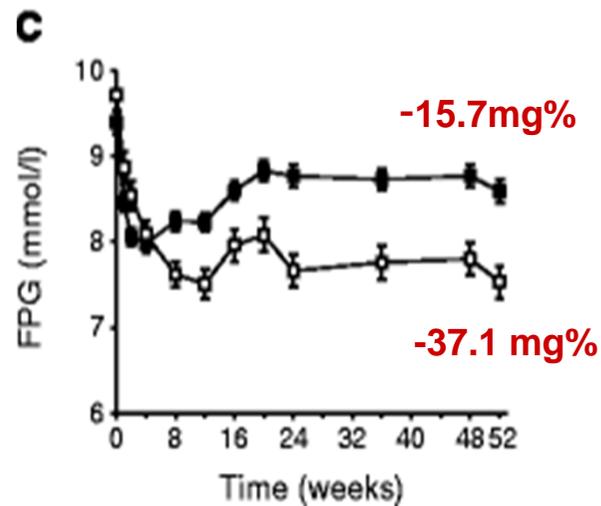
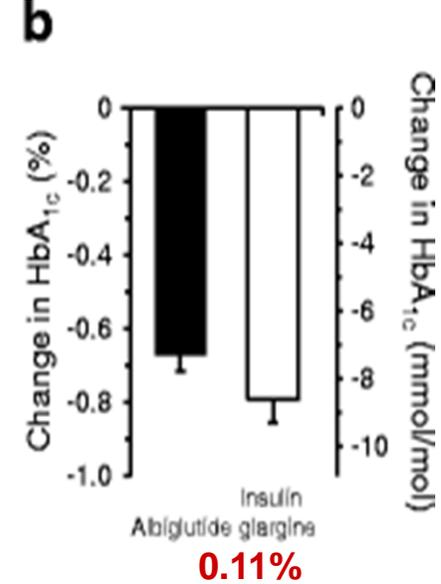
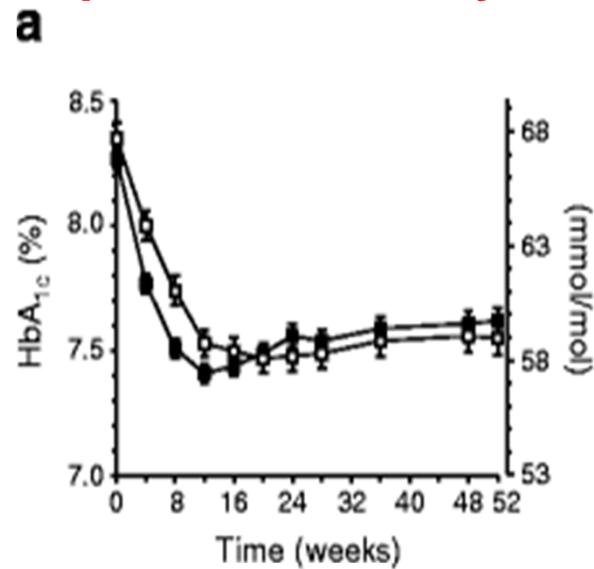
Muchos requieren para lograr ese control, **insulina** basal o de acción prolongada, una vez al día, para tener glucemias constantes en las 24 horas, asociando sin embargo mayor riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso.

Albiglutide es un nuevo **agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada** generado por la fusión de un dímero de GLP1 resistente a la DPP4 unido a la albúmina humana. Su vida media es 5 a 7 días, lo que permite su administración semanal.

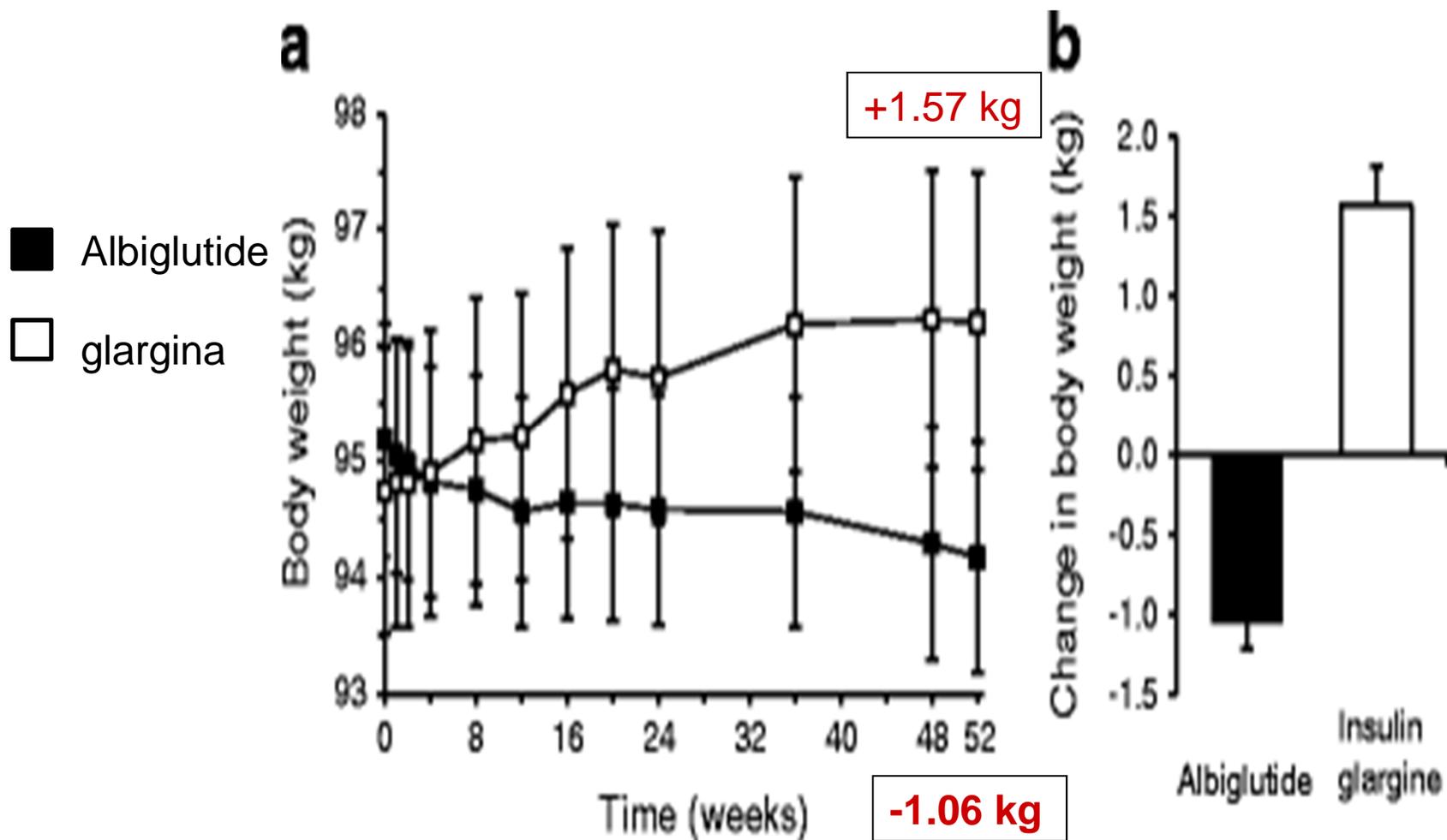
El **Harmony 4**, es un ensayo de 1 año de tratamiento con **albiglutide** (30 mg/sem) versus insulina (**glargina** 10 U/d) en 779 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina.

Efecto del tratamiento con Abiglutide y de Glargina sobre la HbA1c y glucemia plasmática en ayunas.

Abiglutide
 glargina



Efecto del tratamiento con Albiglutide y de Glargina en el peso corporal



Resultados

Albiglutide demostró **NO inferioridad** respecto a glargina. La reducción media de **HbA1c** fue del 8.28% a 7.62% en el grupo albiglutide y de 8.36 a 7.55% en el grupo glargina.

El grupo con albiglutide exhibió **perdida de peso**, con una diferencia ajustada de -2.61 kg; $p < 0.0001$, comparado con la glargina que incrementó el peso.

Las **hipoglucemias sintomáticas** fueron del 18% en el grupo con albiglutide comparadas con un 27% en el grupo con insulina.

Hubo mas pacientes que **abandonaron el tratamiento** en el grupo albiglutide (107) respecto glargina(39) en parte debido a mayor presentación de efectos adversos (6.9 versus 2.5%).

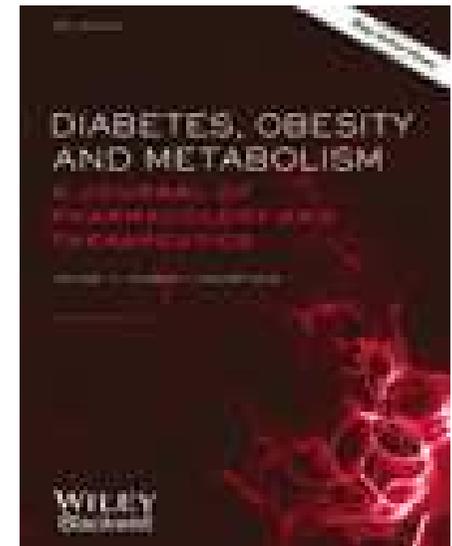
Conclusiones

El fármaco albiglutide fue **similar** respecto a la glargina en reducir la HbA1c en la semana 52, con pérdida modesta de peso y menos hipoglucemias.

Este fármaco podría ser considerado como una **alternativa** a la glargina en pacientes que no se controlan con metformina sola o combinada con sulfonilurea.

Ensayo clínico

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM
A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS



Contrasting weight changes with LY2605541, a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycaemic control in T1DM and T2DM†

S. J. Jacober¹, J. Rosenstock², R. M. Bergenstal³, M. J. Prince¹, Y. Qu¹ & J. M. Beals¹

Diabetes, Obesity and Metabolism 16: 351–356, 2014.

Antecedentes

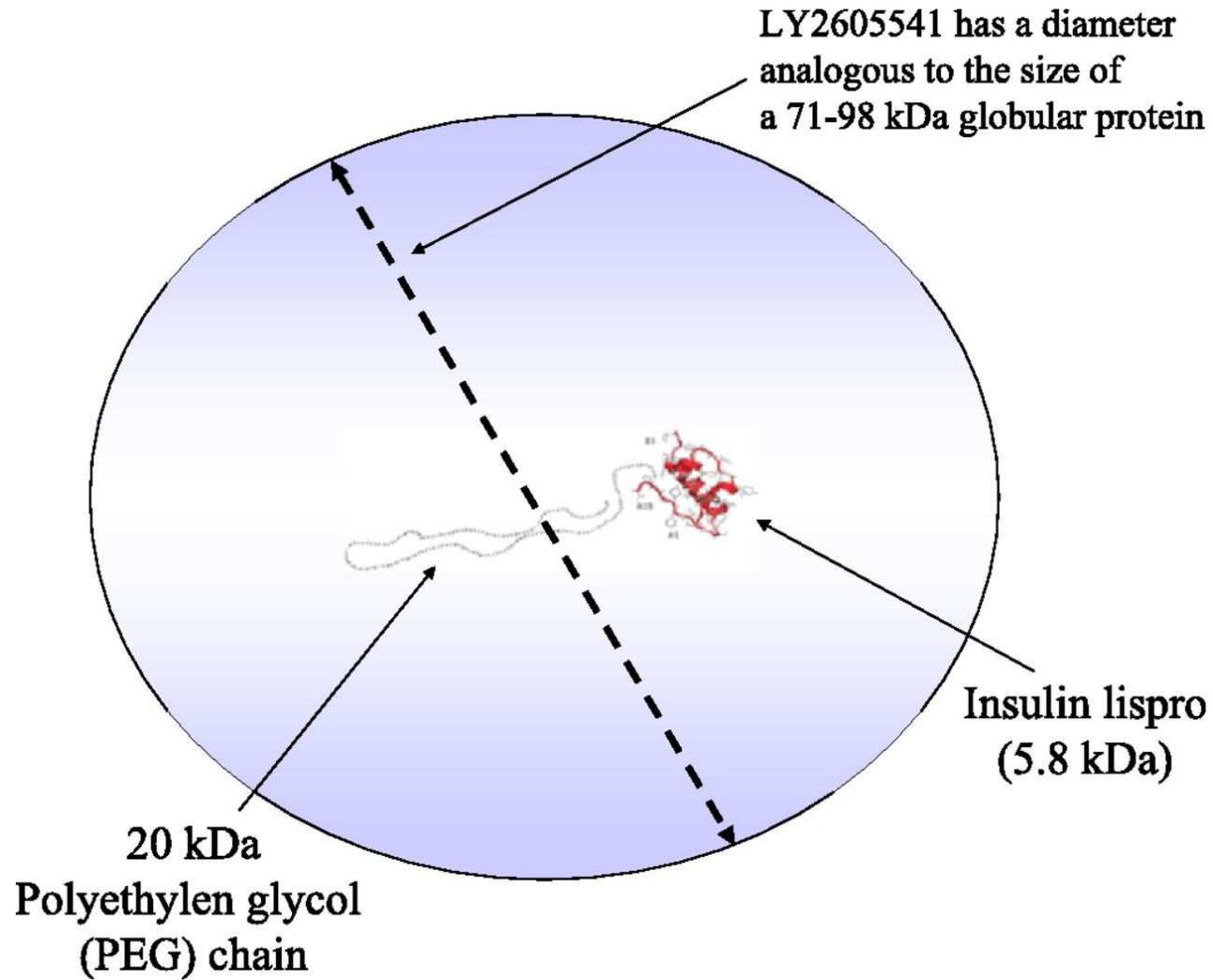
La ganancia de peso es un efecto secundario frecuente durante el control glicémico con los antidiabéticos y mas notablemente con la insulina.

El grado de ganancia de peso **varia con el tipo de insulina utilizado**; la insulina **determir** se asocia con menos ganancia de peso que la **glargina**, mientras que esta ocasiona una ganancia de peso ligeramente superior a la **NPH**

Bazzano LA et al. Diabet Med 2008

La **insulina basal LY2605541**, es una insulina lispro PEGilada con gran tamaño hidrodinámico que contribuye a su menor aclaramiento y prolongación de la duración de acción. Tiene una acción preferencial hepática con menores efectos en periferia en comparación con la insulina humana. *Moore MC et al, Diabetes 2012*

Insulin lispro is a 5.8-kilodalton (kDa) peptide hormone.



Madsbad S Diabetes 2014;63:390-392

Analizan los resultados de dos estudios previos con LY2605541 y Glargina en DM tipo 1 y 2 en relacion al PESO

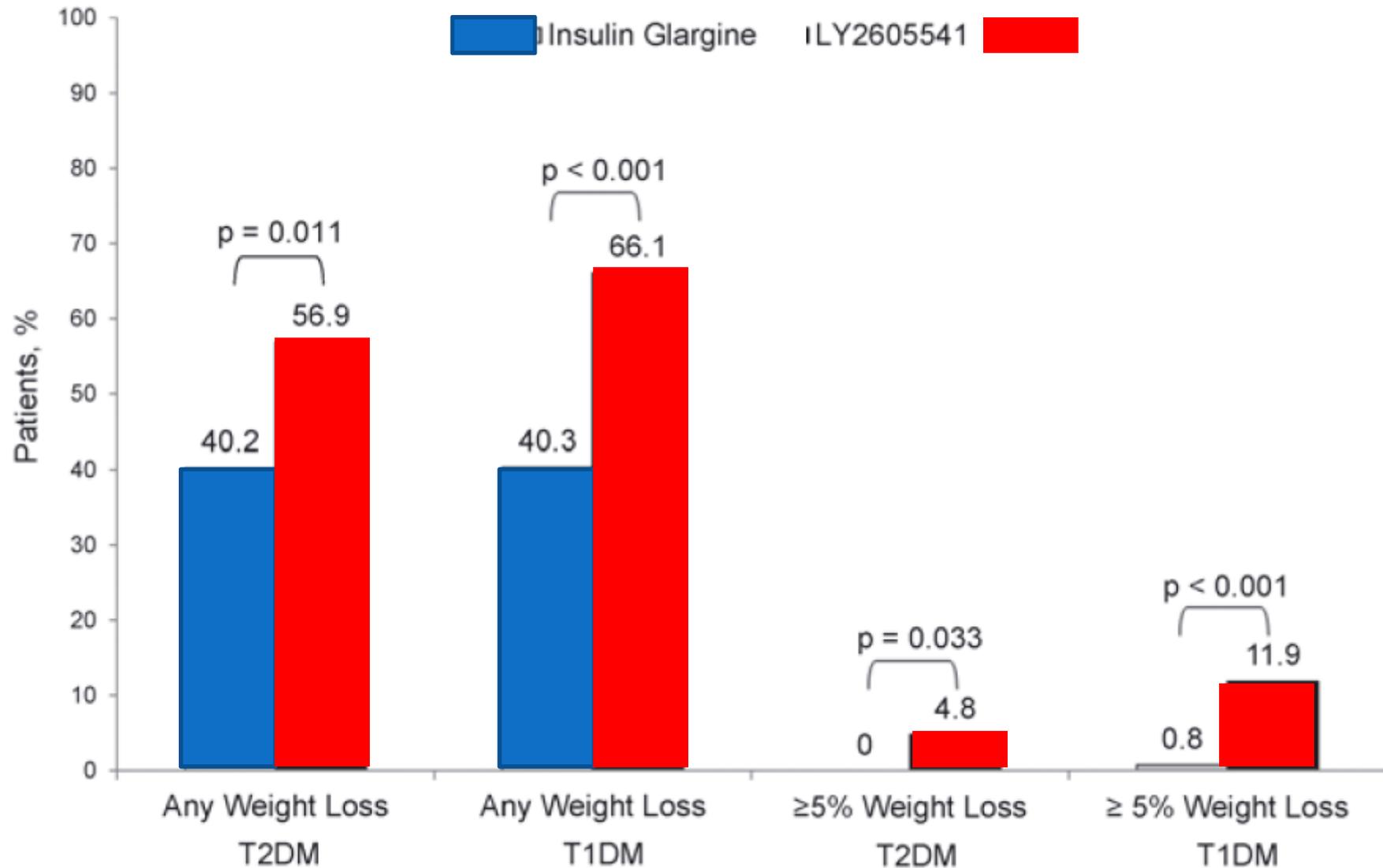
Study	Bergenstal et al. [12]	Rosenstock et al. [13]
Type of diabetes *	<u>Type 2</u>	<u>Type 1</u>
Study type	Open-label, randomized, parallel study: insulin glargine vs. two different treatment algorithms for LY2605541 (algorithms varied in how LY2605541 treatment was initiated; results for the two LY2605541 algorithms are pooled in this report)	Open-label, randomized, crossover study: LY2605541 vs. insulin glargine
Length of study *	<u>12 weeks</u>	<u>8 weeks</u>
Treatment prior to study	Insulin glargine or NPH plus metformin and/or sulphonylurea	Insulin glargine plus mealtime insulin
Basic patient enrollment criteria	BMI 19 to 45 kg/m ² , HbA1c ≤ 10.5%, Age 18 to 65 years	BMI 19 to 45 kg/m ² , HbA1c ≤ 10.5%, Age 18 to 65 years
Treatment target	FBG between 5 and 7.2 mmol/L	FBG between 5 and 7.2 mmol/L
<i>A priori</i> primary assessment	Fasting blood glucose (SMBG)	Daily mean blood glucose (SMBG)
Results of primary assessment *	<u>LY2605541 was similar to insulin glargine in reducing fasting blood glucose</u>	<u>LY2605541 was statistically superior to insulin glargine in reducing daily mean blood glucose</u>

Bergenstal RM et al, Diabetes Care 2012

Rosenstock J et al, Diabetes Care 2013

Value*	Type 2 diabetes [12]				Type 1 diabetes [13]		
	LY2605541 (N = 188)		Insulin glargine (N = 92)		Study baseline	LY2605541	Insulinglargine
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12		(N = 124) Week 8	(N = 130) Week 8
HbA1c (%)	7.7 ± 0.1	7.0 ± 0.1	7.8 ± 0.1	7.2 ± 0.1	7.7 ± 0.1	7.1 ± 0.1 [†]	7.2 ± 0.1
HbA1c (mmol/mol)	61 ± 0.9	53 ± 0.7	62 ± 1.2	55 ± 1.0	61 ± 1.0	54 ± 0.8 [†]	55 ± 0.9
Daily mean BG (SMBG), mmol/L	9.44 ± 0.17	7.71 ± 0.12	9.14 ± 0.21	8.03 ± 0.19	8.96 ± 0.16	8.01 ± 0.14 [†]	8.43 ± 0.17
FBG (SMBG), mmol/L	8.14 ± 0.16	6.56 ± 0.11	7.79 ± 0.23	6.49 ± 0.15	10.41 ± 0.31	8.54 ± 0.23	8.60 ± 0.28
FBG interday variability	1.33 ± 0.05	1.03 ± 0.05	1.37 ± 0.10	1.11 ± 0.07	3.43 ± 0.11	2.70 ± 0.10 [†]	3.16 ± 0.12
SMBG interday variability	0.86 ± 0.05	0.60 ± 0.03	0.84 ± 0.06	0.76 ± 0.06	1.18 ± 0.09	0.98 ± 0.06	1.21 ± 0.09
SMBG intraday variability	2.32 ± 0.06	1.91 ± 0.06 [†]	2.33 ± 0.08	2.17 ± 0.10	3.47 ± 0.09	2.90 ± 0.10 [†]	3.22 ± 0.12
Basal insulin dose, units/kg/day, mean ± SD	0.37 ± 0.21	0.50 ± 0.23	0.38 ± 0.16	0.50 ± 0.22	0.36 ± 0.14	0.42 ± 0.18	0.43 ± 0.19
Mealtime insulin dose (units/kg/day)	—	—	—	—	0.23 ± 0.17	0.19 ± 0.14 [†]	0.24 ± 0.18
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.25 ± 0.02	1.25 ± 0.02	1.28 ± 0.04	1.29 ± 0.04	1.56 ± 0.04	1.40 ± 0.04 [†]	1.53 ± 0.04
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.45 ± 0.07	2.54 ± 0.07	2.73 ± 0.11	2.69 ± 0.12	2.49 ± 0.07	2.65 ± 0.08 [†]	2.39 ± 0.07
Triglycerides (mmol/L)	1.84 ± 0.09	1.94 ± 0.08 [†]	1.81 ± 0.15	1.66 ± 0.10	1.03 ± 0.05	1.28 ± 0.08 [†]	0.96 ± 0.05
Hypoglycaemia rate/30 days, mean ± s.d.	0.51 ± 1.42	1.34 ± 2.47	0.53 ± 1.33	1.52 ± 2.08	3.78 ± 3.92	8.74 ± 7.70 [†]	7.36 ± 6.80
Nocturnal hypoglycaemia rate/30 days, mean ± s.d.	0.19 ± 0.78	0.25 ± 0.68 [‡]	0.12 ± 0.53	0.39 ± 0.84	0.46 ± 1.13	0.88 ± 1.22 [†]	1.13 ± 1.42

% de pacientes que perdieron peso y/o al menos 5% del basal durante el tratamiento con LY2605541



Resultados

-En los dos estudios independientes, en DM tipo 1 y 2, se observó una mejora en el **control glicémico** en ambos grupos con LY2605541 y con glargina frente a una significativa perdida de peso con LY2605541

-Más pacientes tratados con LY2605541 **perdieron peso** (>5% peso basal) en comparación con la glargina.

-La pérdida de peso con LY2605541 **no era dependiente** del IMC basal o de la hipoglucemias.

-LY2605541 se asoció con mayores niveles de triglicéridos, menor variabilidad de la glucemia intradía y menor hipoglucemia nocturna.

Conclusiones

Los hallazgos de un **pérdida moderada de peso** con LY2605541, implican posiblemente un nuevo mecanismo de acción.

Esta insulina tiene un significativo mayor **efecto hepático** que otras y menor efecto sobre tejidos periféricos comparada con la insulina humana

El **mayor efecto periférico** de otras insulina favorecería la adipogénesis y/o inhibición de la lipólisis, favoreciendo potencialmente la hipoglucemia.

Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population

María Teresa Martínez-Larra, Arturo Corbatón Anchuelo, Náyade Del Prado, José María Ibarra Rueda, Rafael Gabriel, Manuel Serrano-Ríos

PLOS ONE Sep 8;9(9):e106641 2014

Antecedentes



La obesidad no siempre se caracteriza por asociar Insulinorresistencia y aumento del riesgo para comorbidades metabólicas. Se estima que entre el 10-30% de los obesos (MHO) pueden estar libres de comorbidades metabólicas. *Blucher M EJE 2014*

Recientemente en un estudio con 61299 personas, se demostró que los MHO no tenían aumentado el riesgo de infarto de miocardio, comparados con los sanos. *Morkedal B et al. J Am Col Cardiology 2014*

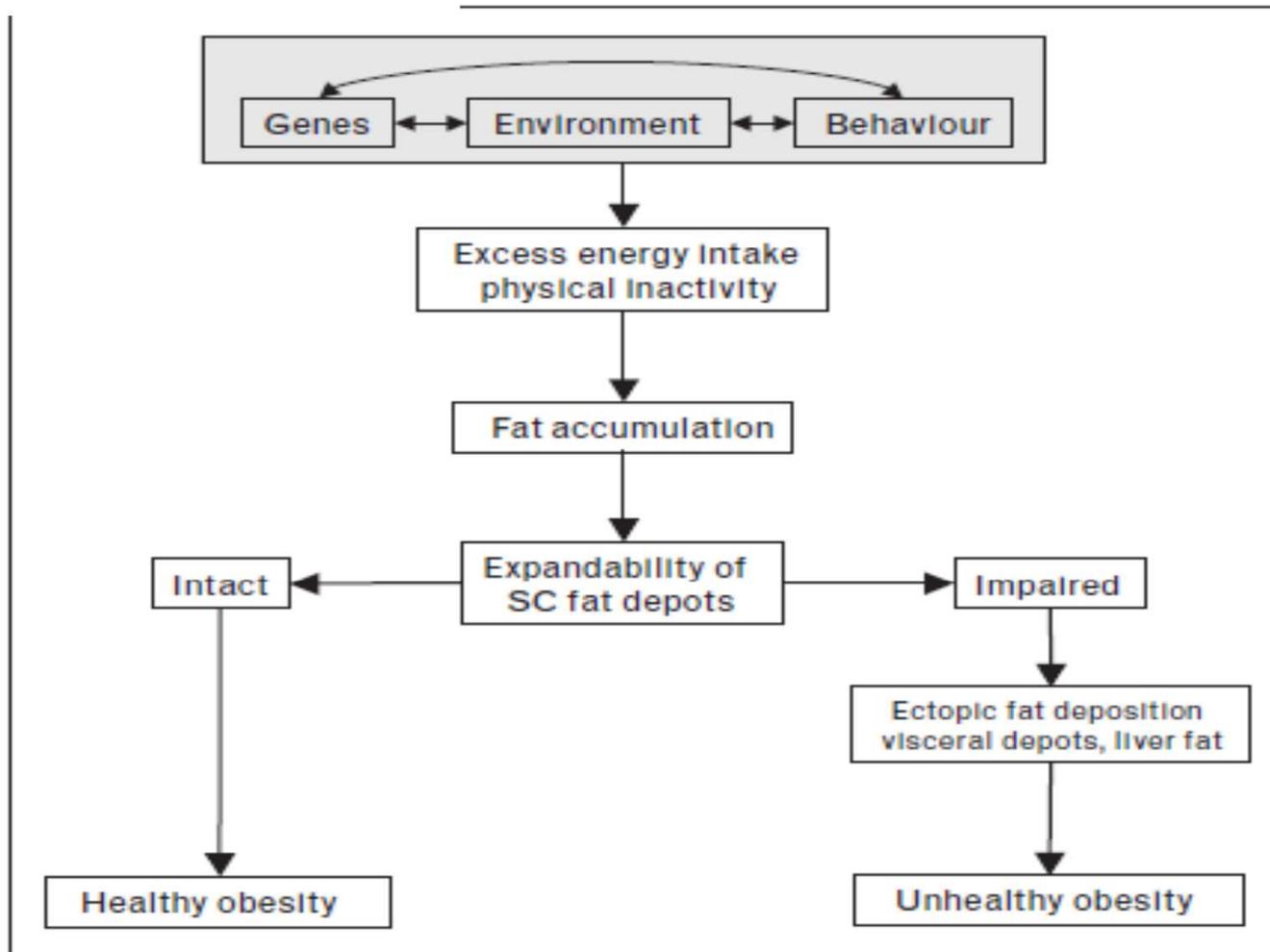
Se han propuesto **diversas definiciones** para este fenotipo MHO teniendo en cuenta la presencia o no de DM2, dislipidemia e HTA asociadas a la obesidad.

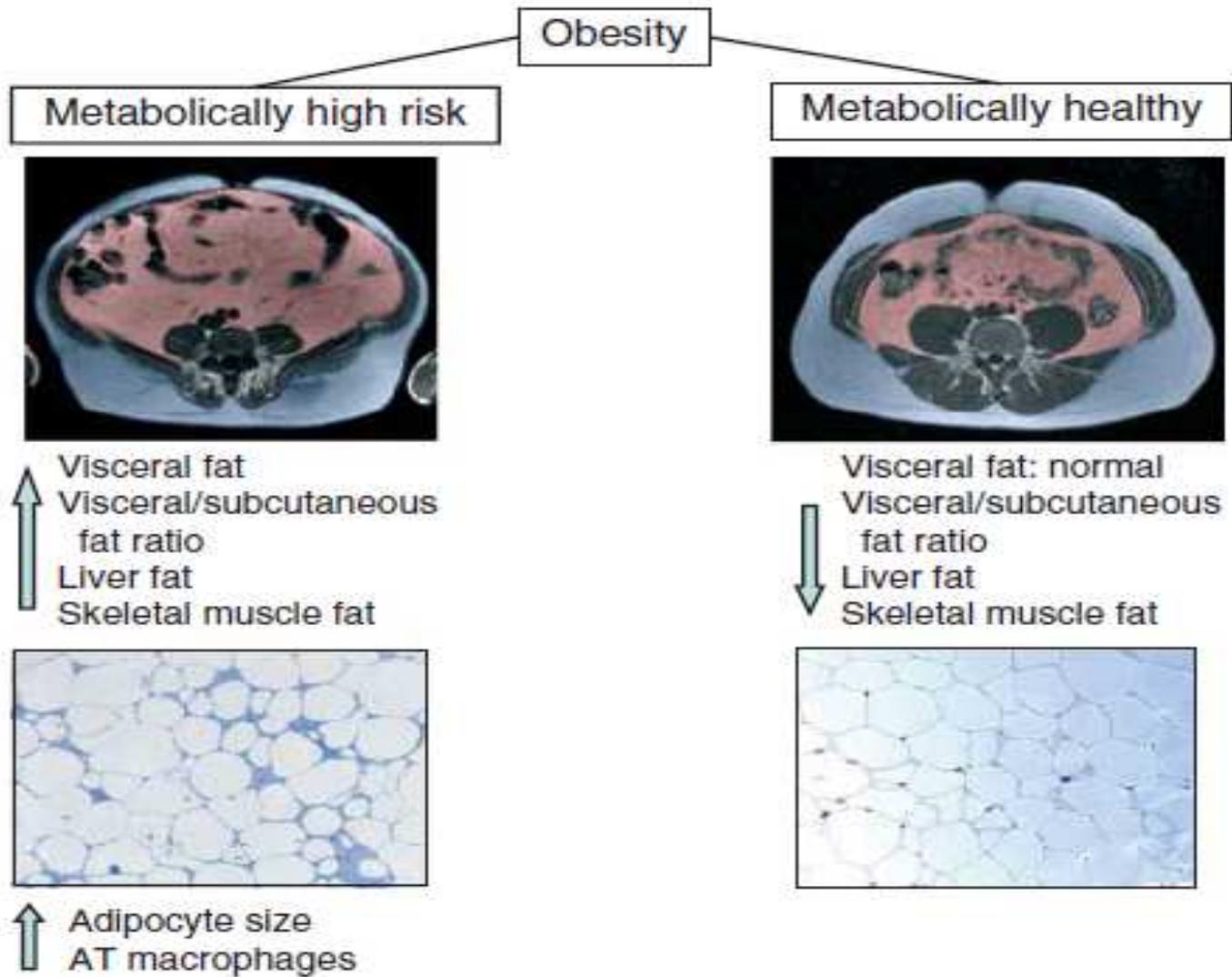
El **objetivo** ha sido comparar 3 diferentes criterios para MHO: 1) Wildman; 2) Wildman modificado con corte de HOMA- IR ≥ 3.8 y; 3) MetS de acuerdo con el Consensus Societies) y describir el riesgo estimado CV de cada definición.

The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals

Matthias Blüher

Current Opinion in Lipidology 2010, 21:38-43



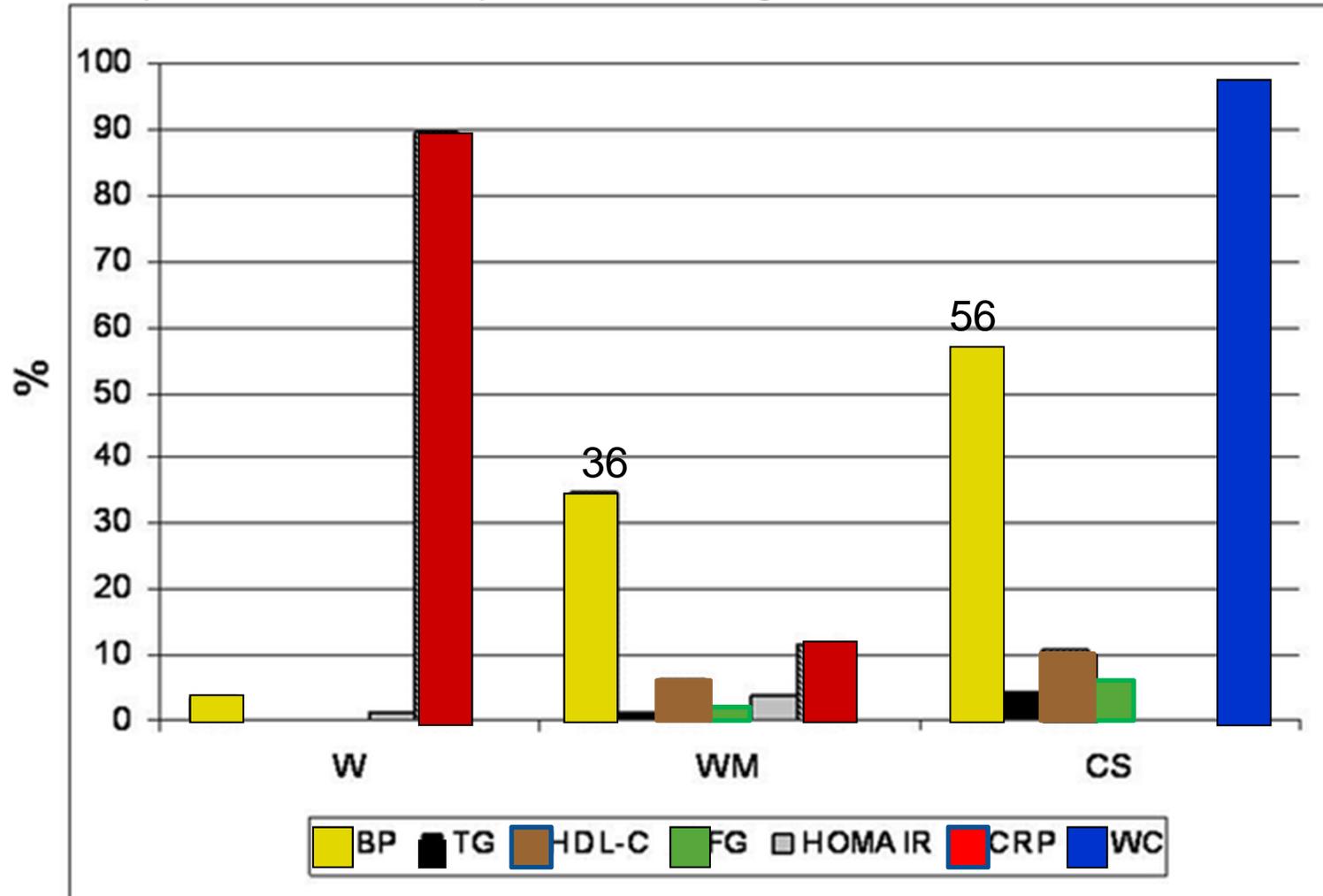


Resultados:

Prevalencia de obesidad y MHO en
la serie de 3.844 sujetos estudiados

Criterios	% obesidad >30 kg/m²	% MHO en los sujetos con obesidad
Wildman	29.11	9.65
Wildman modificado	29.37	16.29
Consenso Societades	27.54	39.94

Figure 1. Comorbidities in the MHO subjects by W (Wildman), WM (Wildman modified) and CS (Consensus Societies) criteria according to the data shown in Table 1.



Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Rueda JM, et al. (2014) Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. PLoS ONE 9(9): e106641. doi:10.1371/journal.pone.0106641



Resumen

- 1.- Los obesos metabólicamente sanos o con comorbilidades se diferencian en la cantidad de adiposidad, pero **no en el tipo de adiposidad** (central vs. periférica)
- 2.- Los obesos metabólicamente sanos tienen **menor riesgo estimado CV** que los obesos con comorbilidades importantes.
- 3.- El criterio **Wildman Modificado** parece ser el más apropiado desde el punto de vista clínico y también fisiopatológico al incluir determinaciones de insulinoresistencia y de PCR.
- 4.- Los niveles de **adiponectina** circulantes elevados podrían tener un papel protector para el riesgo de desarrollar de comorbilidades en el obeso metabólicamente sano.

Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes

Kim JH, Choi KH, Ku EJ, Kim KM, W
Kim SW, Cho NH, Shin CS.

JCEM, 2014 doci 10.1210/jc.

Antecedentes

Un gran número de evidencias muestran que los pacientes con DM2 tienen un riesgo incrementado para **fracturas por fragilidad** a pesar de tener DMO normal o elevada.

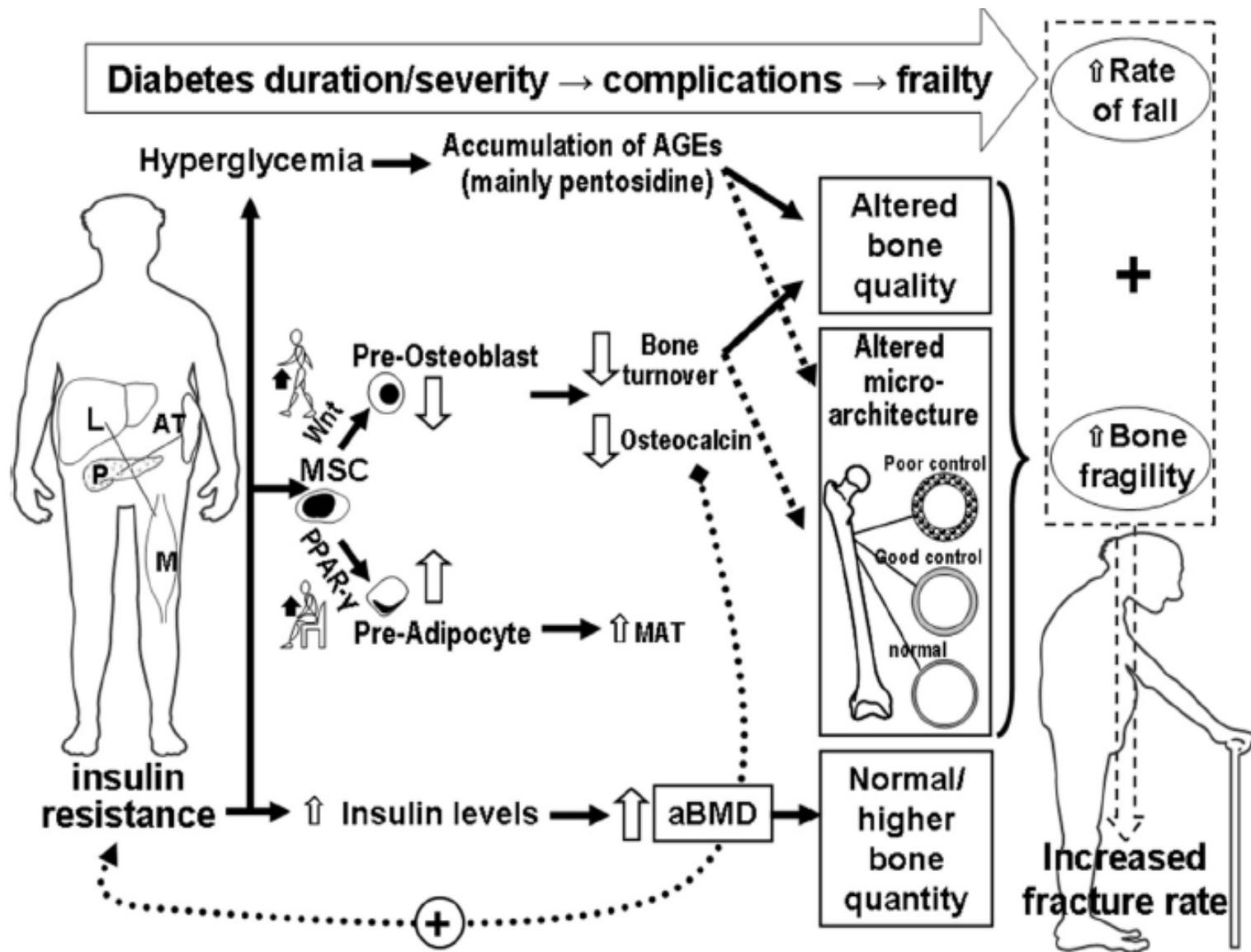
El riesgo de fractura permanece elevado cuando se realizan **ajustes por caídas, neuropatía o retinopatía diabética**. *Schwartz AV et al, JAMA 2011*

Se ha postulado que alteraciones del **material óseo o de la microestructura** podrían ser el mecanismo subyacente para esta discrepancia entre la DMO y el riesgo de fractura en la diabetes.

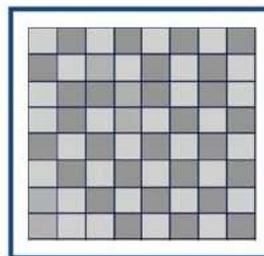
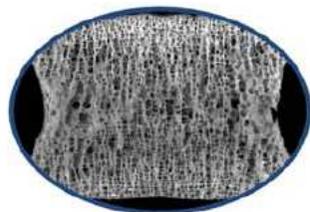
Recientemente un estudio transversal y otro longitudinal han demostrado la capacidad de **TBS de predecir el riesgo de fracturas**.

Leslie WD et al, JCEM 2013; Bousson V, Osteoporos Int 2012

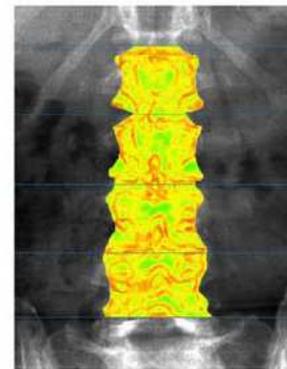
Objetivo: Utilizar la TBS (trabecular bone score) técnica basada en índice textural que evalúa las variaciones en pixel gris en la imagen proyectada de DXA lumbar. Sería un método incruento y económicamente asumible, para evaluar el **hueso trabecular** a este nivel.



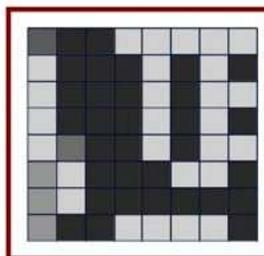
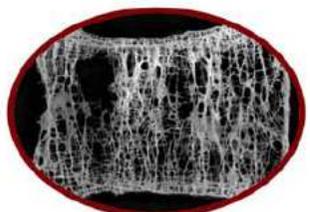
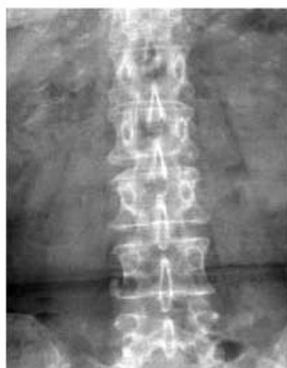
BMD= 0.972



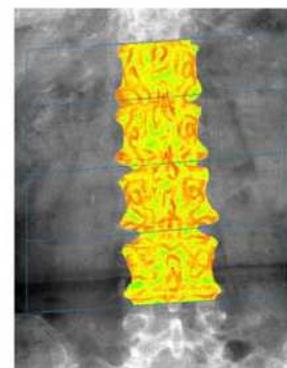
TBS= 1.459



BMD= 0.969



TBS= 1.243



Investigan la capacidad de la TBS lumbar de predecir el deterioro esquelético en DM2

Pacientes: 1229 varones y 1529 posmenopáusicas >50 años de una cohorte durante 2009-10.

Resultados: Prevalencia de diabetes del 26.7% en varones y 24.4% mujeres.

- 1.-La TBS-L fue inferior en varones y mujeres con diabetes que sin DM, mientras que la BMD-L fue mayor en los que padecían DM .
- 2.-En mujeres con DM < 65 años, el nivel significativo desapareció al ajustar por variables.
- 3.-La TBS se correlacionó negativamente con HbA1c, glucemia e insulina en ayunas y Homa-IR.

	Varones sin DM	Varones con DM	p
TBS-Lumbar	1.316±0.003	1.287±0.005	<0.001
BMD-L	1.088±0.006	1.135±0.010	<0.001
	Mujeres sin DM	Mujeres con DM	
TBS-L	1.353±0.003	1.333±0.004	<0.001
BMD-L	0.930±0.005	0.955±0.010	<0.036

La asociación inversa entre TBS e insulinoresistencia indican el deterioro óseo microestructural en diabéticos con elevada/normal DMO.

Conclusiones: La TBS puede ser útil como medida de la alteración de la calidad en DM2. Puede ayudar a conocer la salud ósea en DM2 con BMD Paradójicamente aumentadas.

Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. U. Heilmeyer et al, Osteoporos Int , DOI 10.1007/s00198-014-2988-7

Results

- 1.-DMFx subjects exhibited up to 33 % lower femoral neck vBMD than DM subjects across all femoral sites**
- 2.-DMFx subjects showed significantly thinner cortices (-6 %, p=0.046) and a trend toward larger bone volume (+10 %, p= 0.055) relative to DM women and;**
- 3.-higher serum sclerostin levels when compared to DM (+31.4 %, p=0.013), Fx (+25.2 %, p=0.033), and control (+22.4 %, p=0.028) subjects.**

Conclusion Our data suggest that volumetric bone parameters by QCT and serum sclerostin levels can identify T2D individuals at high risk of fracture and might therefore show promise as clinical tools for fracture risk assessment in T2D. However, future research is needed to establish diabetes-specific QCT and sclerostin-reference databases.

Investigación básica



Osteocalcin Promotes β -Cell Proliferation During Development and Adulthood Through Gprc6a

**J. Wei, T Hanna, N Suda, G Karsenty
Y P Ducy.**

Diabetes 2014;63:1021-31

Antecedentes

La mayoría de los pacientes diabéticos, incluso los tipo 1 retienen cierta población de células β funcionales.

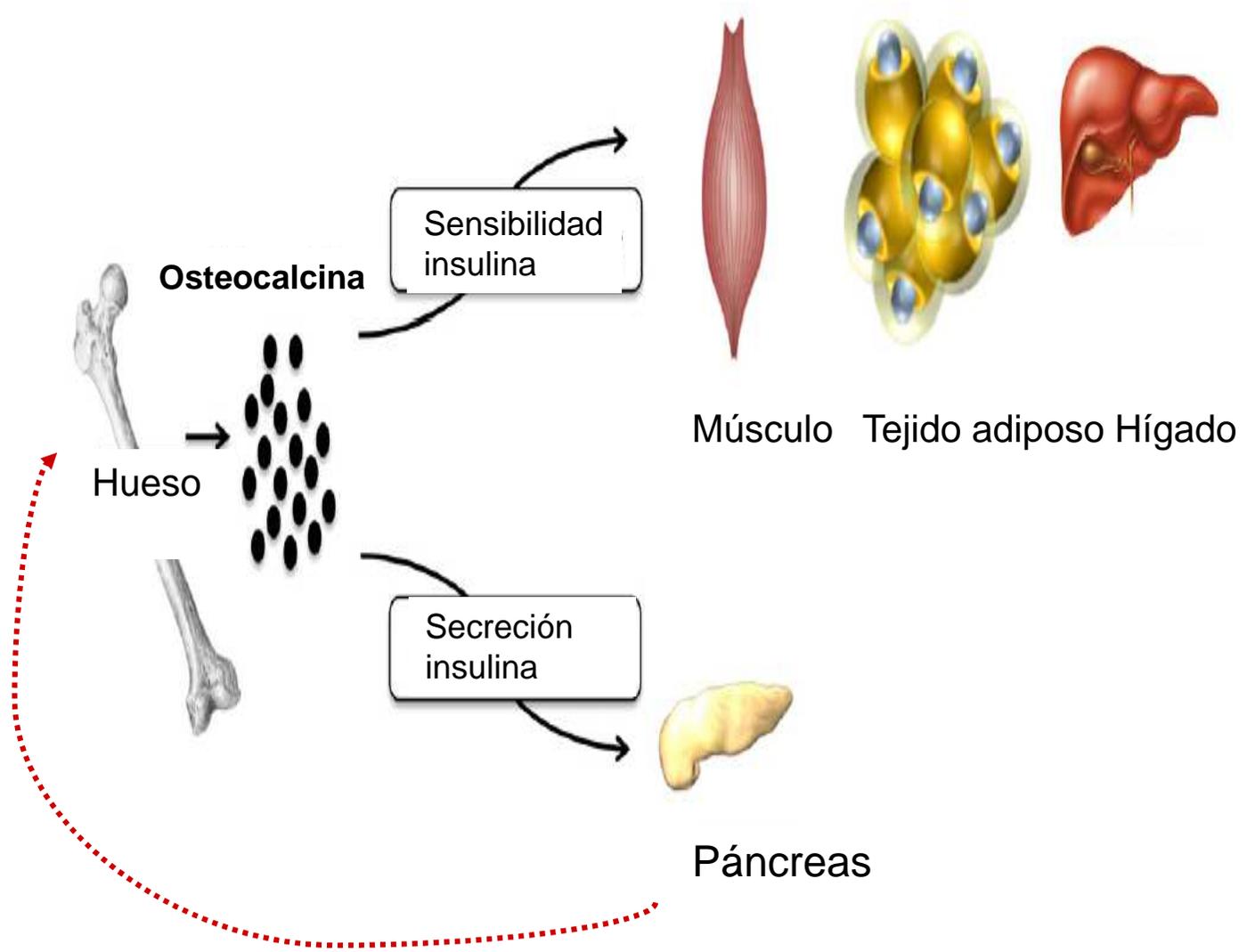
Muoio Dmm Newgard CB, Nat RevMol Cell Biol 2008

Durante el periodo embrionario hasta el nacimiento, hay una dramática proliferación de las células β . Esta proliferación perinatal disminuye marcadamente en el primer mes posnatal, hasta un ratio mas bajo en el adulto.

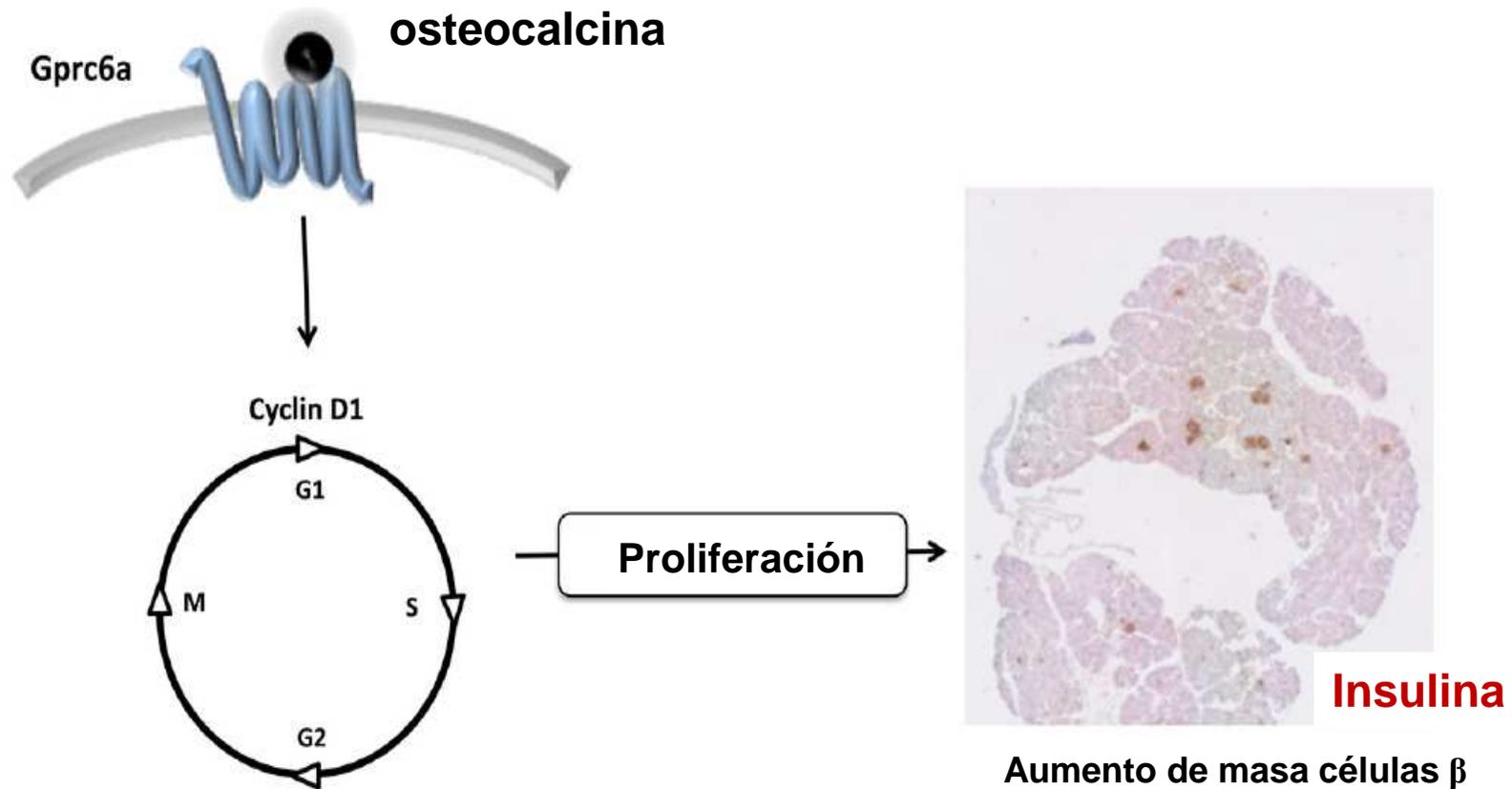
Ackermann Am, Gannon M, J Mol Endocrinol 2007

Los factores que se conocen regulan estas proliferaciones pueden ser **intracelulares** (ciclinas y Cdk49) o **extracelulares** (osteocalcina=OSC).

La OSC es producida por los **osteoblastos**: su deficiencia aumenta la glucemia y disminuye la insulina, aumenta la masa grasa y disminuye el gasto energético.

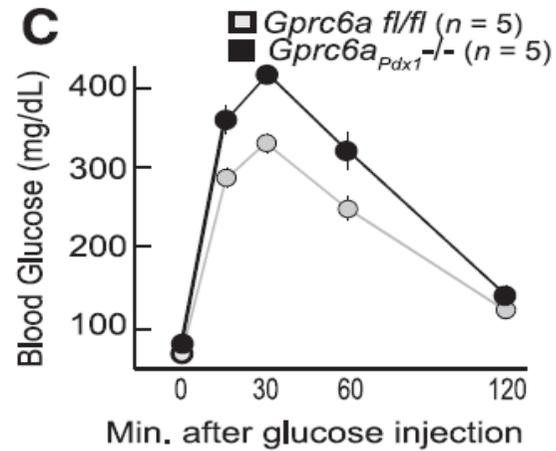


En la célula β



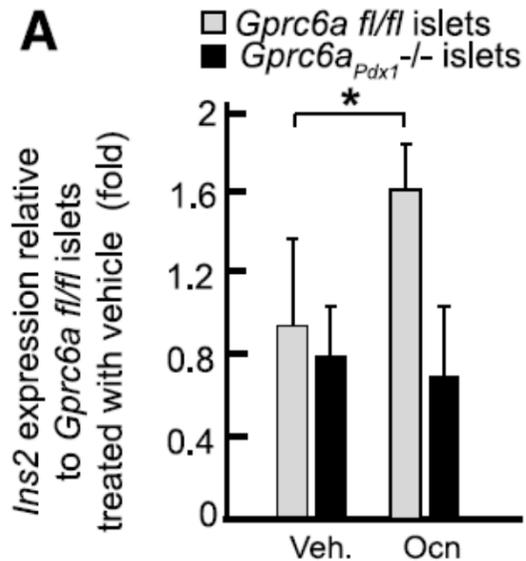
El **objetivo** ha sido estudiar si el complejo osteocalcina/Gprc6a regula la proliferación de las células β durante el periodo perinatal y en el adulto.

Resultados

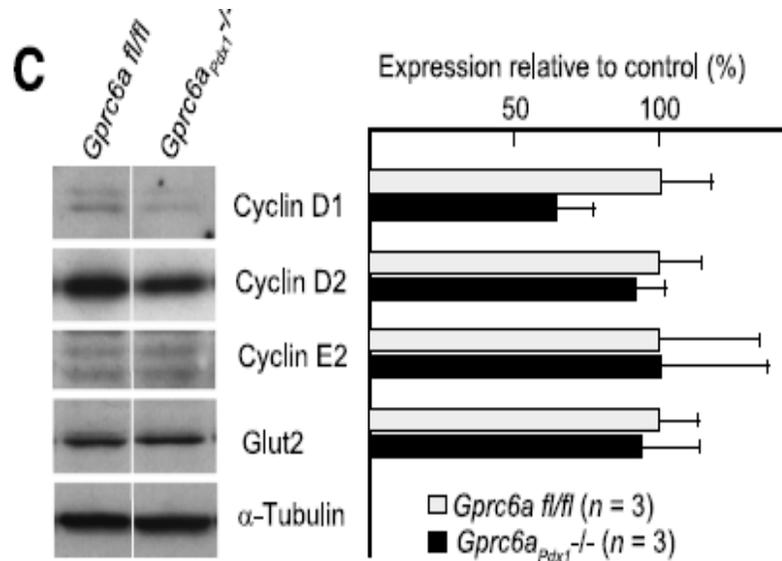


La inactivación de *Gprc6a* en la célula beta disminuye la secreción de insulina

Gprc6a es el receptor para osteocalcina

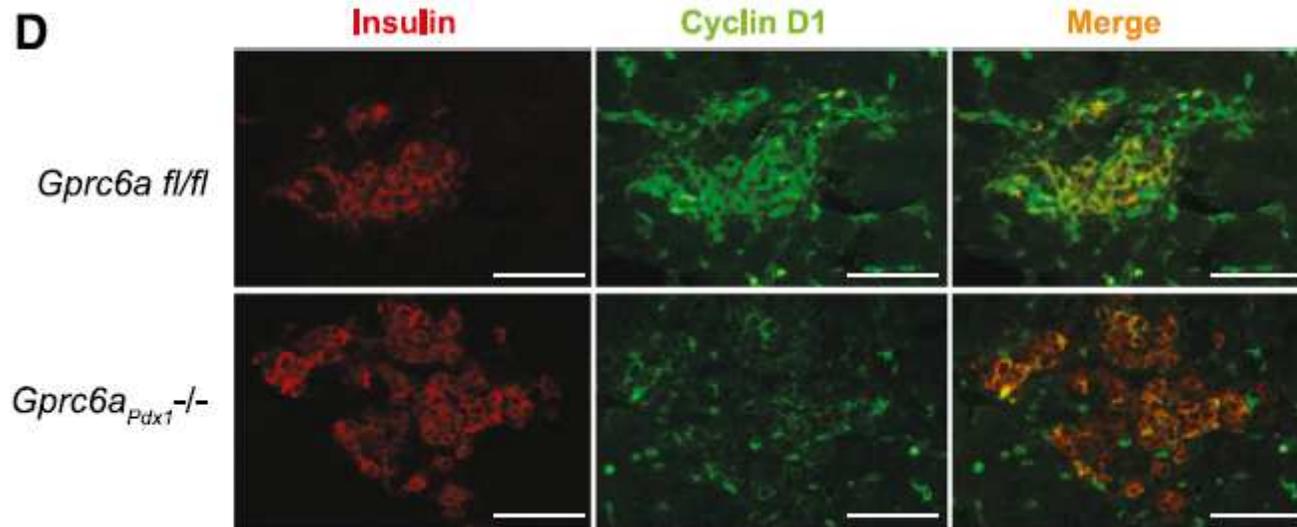


En ausencia de este receptor la expresión del gen de *Ins2* y la secreción de insulina es menor.



La vía OSC/Gprc6a regula específicamente la proliferación en la célula beta

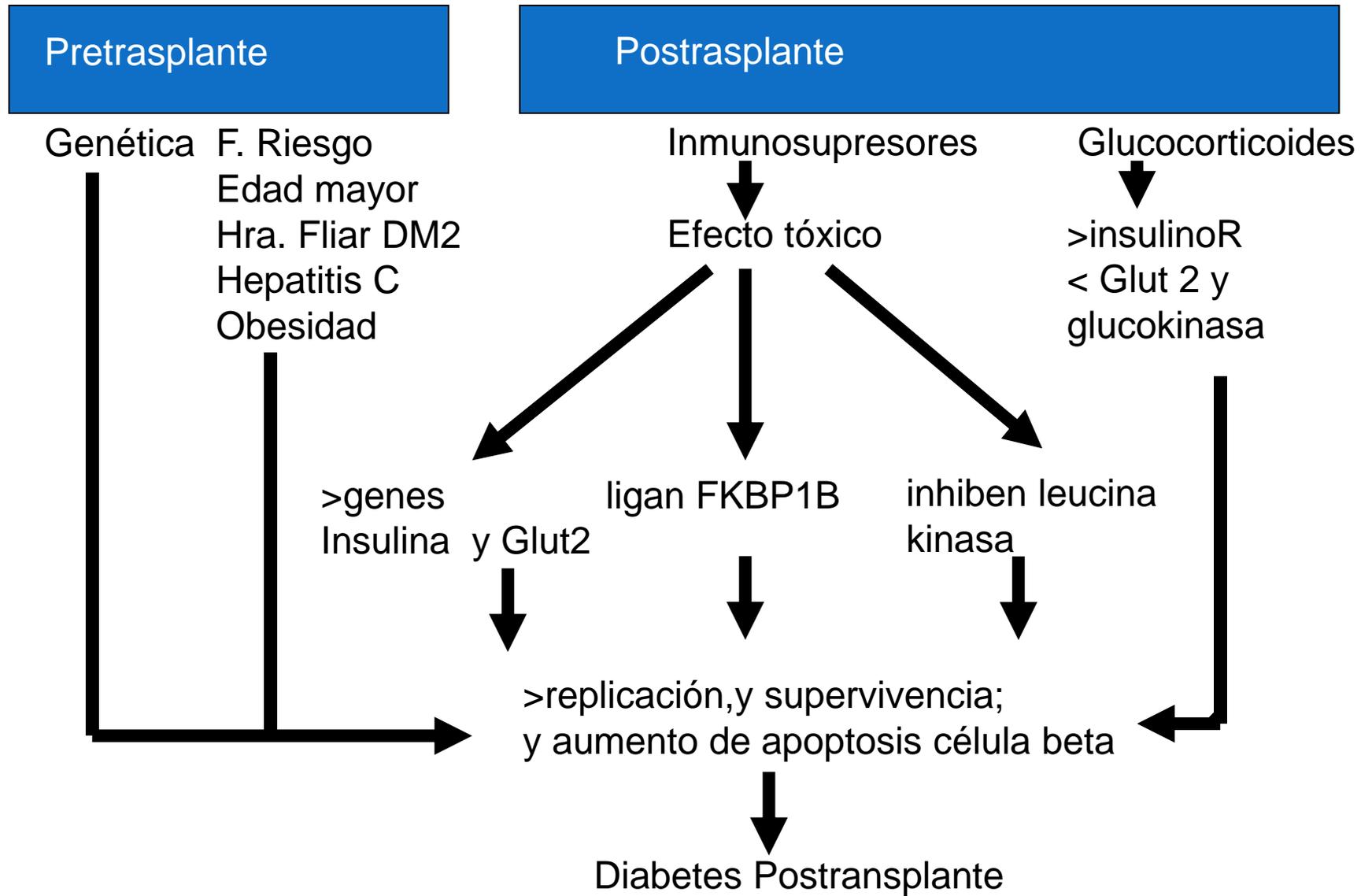
La falta de Gprc6a afecta selectivamente los niveles de ciclina D



Resultados

- 1.-La Osteocalcina **regula la replicación de ciclina D1-dependiente** a través del receptor Gprc6a expresado en las células β .
- 2.- La **pérdida de la vía osteocalcina/Gprc6a** tiene un profundo efecto en la masa celular β durante la morfogénesis y el desarrollo.
- 3.-Los ratones con **delección de Gprc6a** en el linaje celular β presenta intolerancia glucosada con incapacidad para producir insulina.

Patogenia del NODAT



G. Martinez et al. In press

Acta Diabetologica

Serum Levels of Osteocalcin in Patients with Abnormal Glucose Tolerance or New-Onset Diabetes Mellitus after Liver Transplantation.

Characteristics	Groups				p value
	All subjects (n=187)	NGT (n=50)	IGT (n=69)	NODAT (n=68)	
Mean age (years)	58.6 ± 11.4	52.7 ± 13.3	61.4 ± 10.8	59.9 ± 9.3	<0.001
Mean follow-up (years)	9.0 ± 6.2	8.9 ± 5.6	9.7 ± 6.6	8.3 ± 6.3	NS
Weight (kg)	75.5 ± 16.4	71.6 ± 13.1	75.6 ± 16.8	78.0 ± 17.7	NS
Height (m)	1.67 ± 0.09	1.66 ± 0.09	1.66 ± 0.09	1.69 ± 0.10	NS
Body Mass Index (kg/m ²)	26.8 ± 4.8	25.6 ± 4.2	27.4 ± 5.1	27.1 ± 4.8	NS
Waist perimeter (cm)	97.8 ± 12.9	94.1 ± 12.3	100.1 ± 13.5	101.6 ± 6.9	<0.05
Hip perimeter (cm)	102.4 ± 10.6	99.7 ± 9.6	104.5 ± 12.0	104.8 ± 11.3	NS
Waist-hip ratio	0.96 ± 0.08	0.93 ± 0.08	0.96 ± 0.09	0.97 ± 0.08	0.01

Data are given as means ± SD. p value given for comparison between NGT, IGT and NODAT subjects (significance level p<0.05)

NS, not significant; NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; NODAT, new onset diabetes after transplantation

Acta Diabetologica

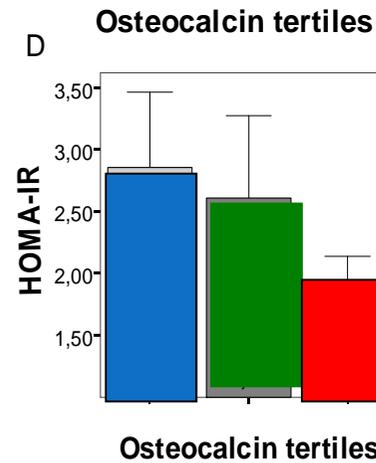
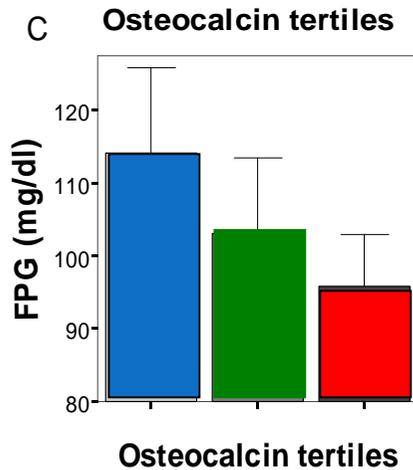
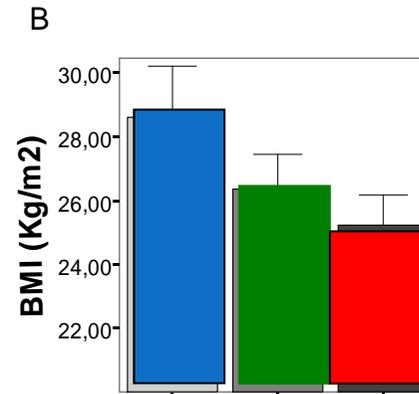
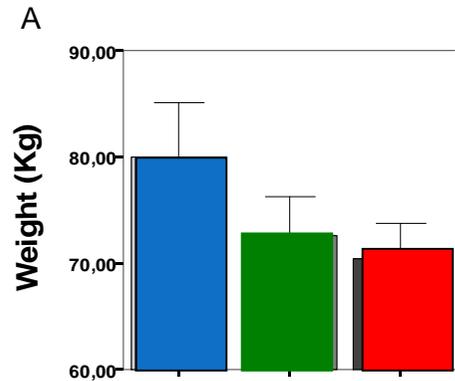
Serum Levels of Osteocalcin in Patients with Abnormal Glucose Tolerance or New-Onset Diabetes Mellitus after Liver Transplantation.

G. Martinez et al. In press

	Groups			<i>p</i> value
	<i>NGT</i> (n=50)	<i>IGT</i> (n=69)	<i>NODAT</i> (n=68)	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	81.4 ± 8.4	90.9 ± 10.7	141.6 ± 47.6	<0.001
2 hour plasma glucose (mg/dl)	99.3 ± 19.9	139.0 ± 32.8	247.9 ± 38.9	<0.001
Baseline Insulin (μU/ml)	9.1 ± 8.1	10.4 ± 5.6	12.1 ± 8.2	NS
2 hour insulin (μU/ml)	47.8 ± 21.5	86.4 ± 77.7	61.9 ± 27.0	0.009
Baseline C-peptide (ng/ml)	3.2 ± 2.6	3.5 ± 3.0	3.1 ± 1.7	NS
2 hour C-peptide (ng/ml)	10.6 ± 4.0	13.4 ± 5.8	10.4 ± 2.3	0.012
HbA _{1c} % (mmol/mol)	5.1 ± 0.4 (32 ± 4.4)	5.5 ± 0.4 (37 ± 4.4)	6.8 ± 1.6 (51 ± 17.5)	<0.001
Osteocalcin (ng/ml)	26.1 ± 12.4	25.3 ± 15.5	21.7 ± 23.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	182.4 ± 35.7	187.1 ± 36.4	171.9 ± 47.3	NS
Triglycerides (mg/dl)	100.4 ± 40.9	109.8 ± 128.5	139.6 ± 85.9	0.049
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.9 ± 15.4	58.5 ± 17.4	47.0 ± 15.4	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dl)	109.3 ± 29.7	109.8 ± 32.3	96.6 ± 42.3	NS
HOMA-IR	1.8 ± 1.2	2.4 ± 1.4	4.6 ± 3.4	<0.001
Quicki	0.36 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.32 ± 0.03	<0.001



Conclusión: En los pacientes con Trasplante hepático, la Osteocalcina se encuentra inversamente asociada con la glucemia y parámetros de masa grasa. HOMA-IR estaba significativamente elevado en pacientes con NODAT.





Pancreatic β Cell Dedifferentiation in Diabetes and Redifferentiation following Insulin Therapy

Zhiyu Wang,^{1,3} Nathaniel W. York,³ Colin G. Nichols,^{2,3} and Maria S. Remedi^{2,3,*}

¹Department of Medicine

²Department of Cell Biology and Physiology

³Center for the Investigation of Membrane Excitability Diseases

Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, MO 63110, USA

*Correspondence: mremedi@wustl.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.010>

Cell Metabolism 2014; 19:872-882

Antecedentes

La DM tipo 2 se caracteriza por un **deterioro progresivo** de la secreción de insulina por la célula β pancreáticas, habiéndose propuestos dos posibles mecanismos para este hecho:

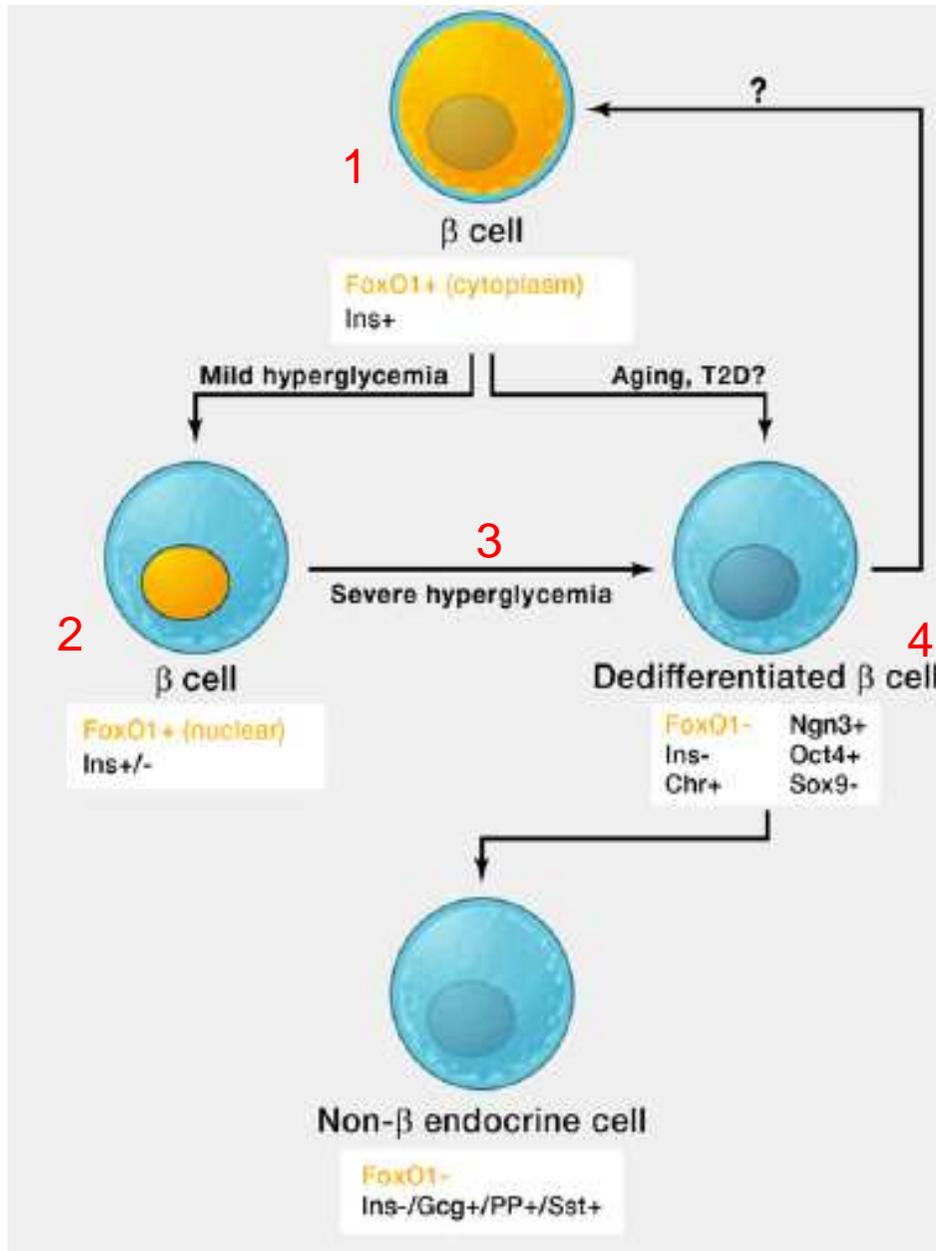
1.- La célula β sufre una **muerte programada** prematura como consecuencia de la hiperglucemia (glucotoxicidad).

Chang-Chen et al, 2008

2.- La pérdida de FOXO1 (factor de transcripción en la célula β necesario para el mantenimiento celular) ocasionaría una **Desdiferenciación** a células Progenitoras, durante el stress hiperglucémico sostenido

Taichai et al, 2012

Los **objetivos** del trabajo han sido demostrar que la **Desdiferenciación** de la célula β , mas que la apoptosis, seria el mecanismo primordial de perdida de células insulin + y que la **Rediferenciación**, seria a su vez responsable de la restauración del contenido de Insulina y de la respuesta a los antidiabéticos.



1 Normoglycemia: FOXO1 se localiza en el citoplasma de las células maduras productoras de insulina+

2 Hiperglucemia ligera FOXO1 se localiza también en el núcleo

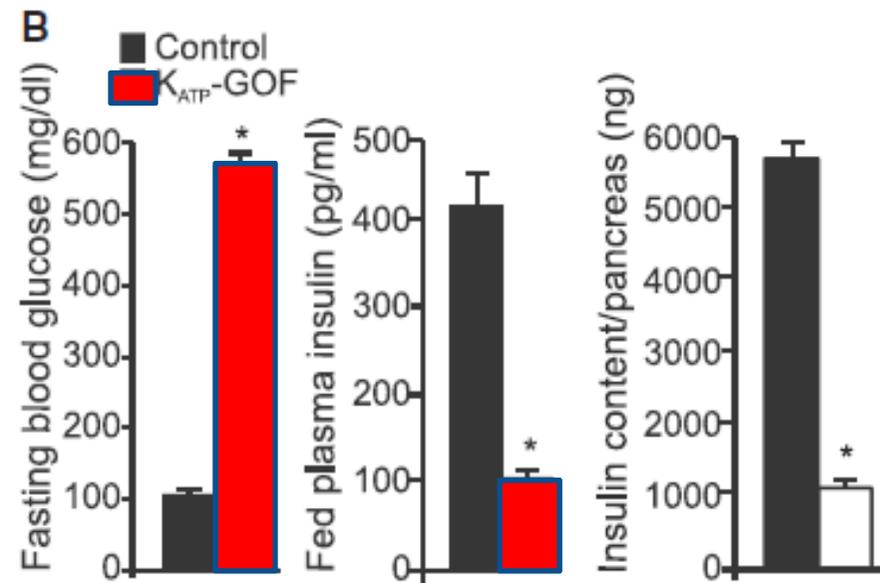
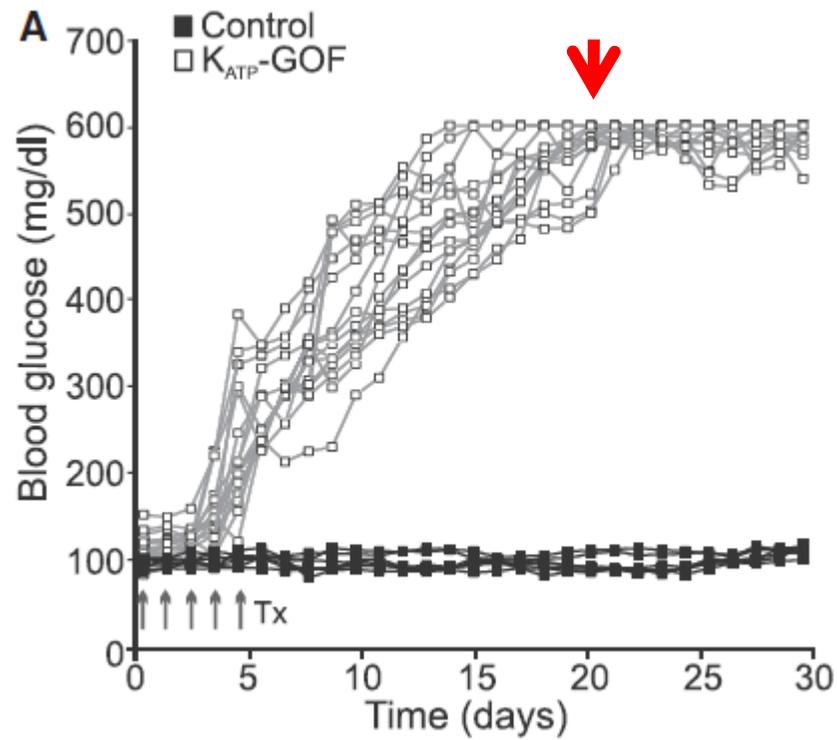
3 Hiperglucemia severa FOXO1 disminuye significativamente en las células β con disminución de Ins+

4 La edad y la DM2 favorecerían ablación de FOXO1 y por tanto DESDIFERENCIACION de las Células B (Insulina- y Cromogranina+ llegando a expresar neurogenina 3 (marcador de células progenitoras)

Una reversión de las células dediferenciadas a células funcionales sería de valor terapéutico.

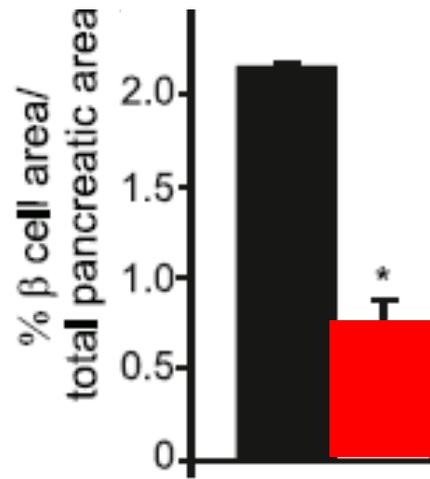
Talchai C et al, Cell 2012

Modelo de ratón transgénico (KATP-GOF mice) al que se le inyecta Tamoxifeno e inducen Diabetes Severa



Se produce pérdida gradual de células β pancreáticas
y células + para insulina

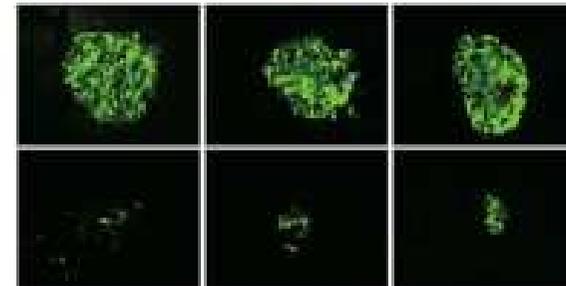
C ■ Control
□ K_{ATP} -GOF untreated



Insulin immunofluorescence

Control

K_{ATP} -GOF
untreated

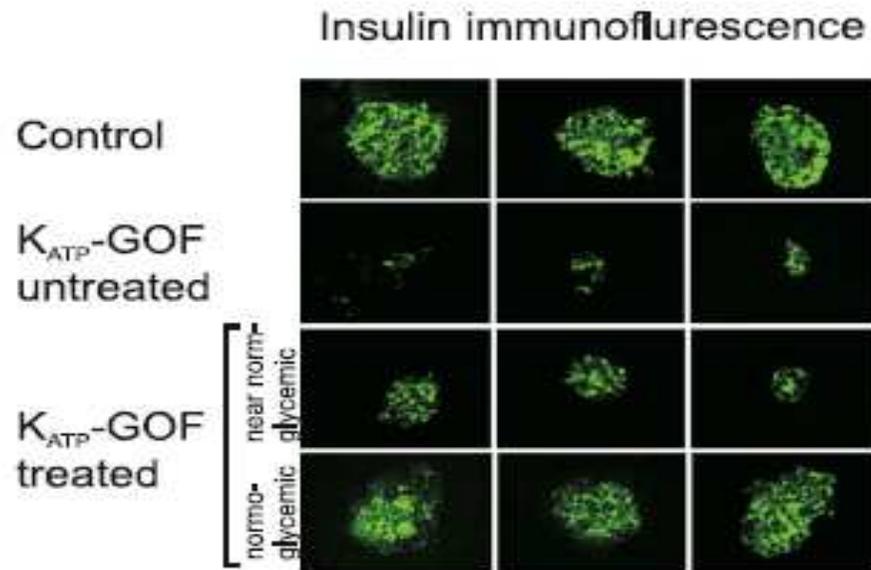
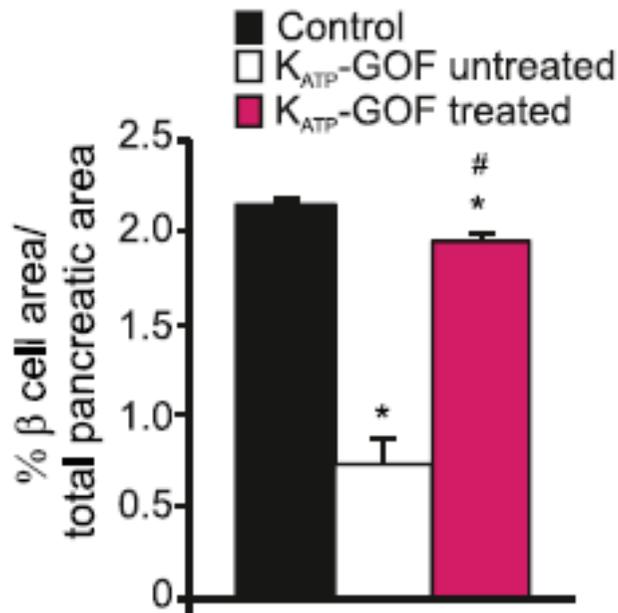


Para evaluar si la pérdida de insulina, por parte de la célula β , era un proceso reversible (si los niveles de glucosa se normalizan), los ratones diabéticos se dividieron en dos grupos:

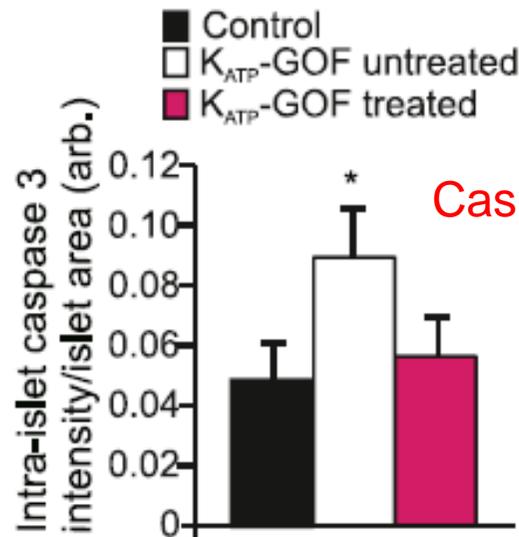
- No tratados
- Tratados crónicamente con insulina (implantación de pellets de lenta liberación)

D

Nº de células beta + y el contenido de insulina de éstas se recuperó



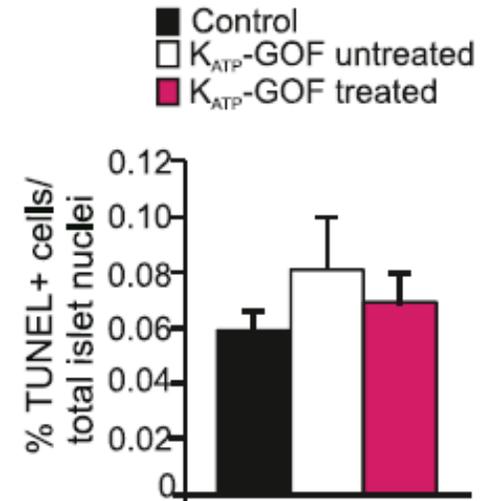
Evaluar si la muerte celular es la responsable de la pérdida de insulina en las células β de los diabéticos no tratados, se realizan dos ensayos de apoptosis en estadios tempranos (caspase) y tardíos (TUNEL)..



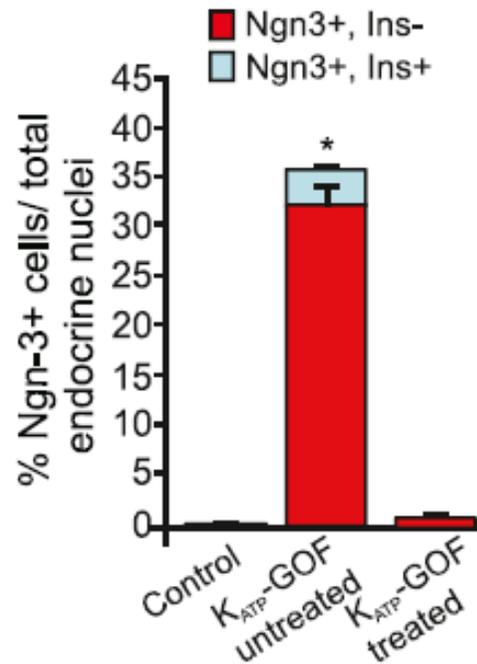
Caspase-3

Apoptosis

TUNEL

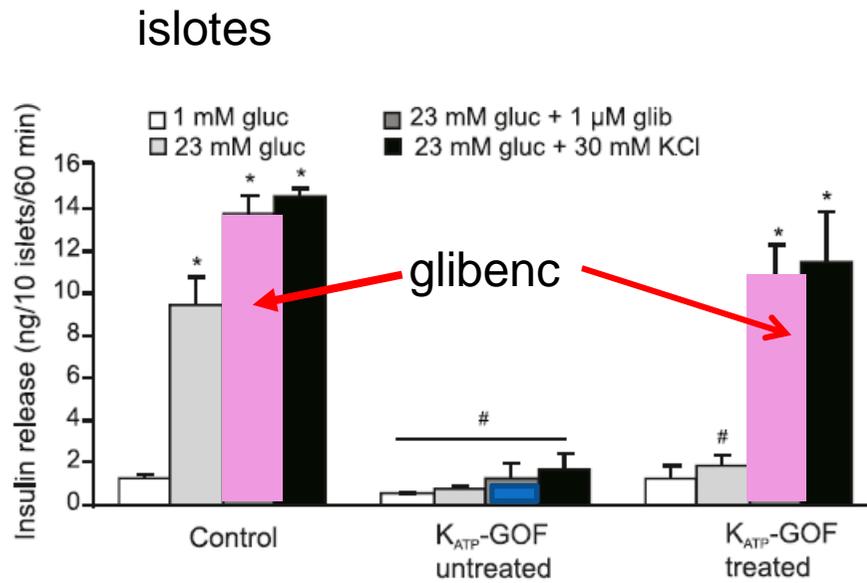


Desdiferenciación
célula β

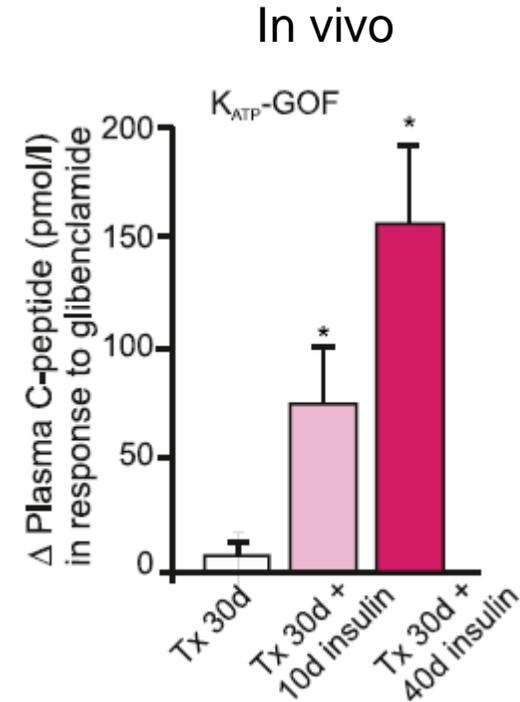


Ngn3=Neurogenina-3

El tratamiento con sulfonilureas revierte la situación (no respuesta a glucosa en ratones no tratados) y si los tratados previamente con insulina: en los no tratados la célula beta se ha desdiferenciado y no es ins+.



#p < 0.05, with respect to control under the same condition,
 *p < 0.05, with respect to 1 mM glucose within the same group.



*p < 0.05, with respect to untreated mice

Conclusiones

La pérdida del contenido de Insulina durante la progresión de la diabetes es un efecto glucotóxico de **Desdiferenciación** de la célula β , más que por apoptosis.

Con la restauración de la normoglucemia se produce una **Rediferenciación** de las células β a insulina +.

Por tanto:

Desdiferenciación sería una respuesta protectora a la hiperglucemia
Rediferenciación una respuesta a la normalización de la glucemia.

**GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

Desierto de Sarigua en la República de Panamá