

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**NIVELES DE GLP-1 TRAS EL TEST DE SOBRECARGA ORAL
DE GLUCOSA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

Silvia María Maraver Selfa

Málaga, 2015/16



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Silvia María Maraver Selfa

 <http://orcid.org/0000-0002-9796-4126>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Niveles de GLP-1 tras el test de sobrecarga oral de glucosa en mujeres con antecedentes de Diabetes Mellitus Gestacional”, ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) por D^a Silvia M^a Maraver Selfa, bajo la dirección del Dr. Francisco José Tinahones Madueño, profesor titular de Universidad de Málaga, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública, y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:

Fdo: Dr. Francisco José Tinahones Madueño



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Niveles de GLP-1 tras el test de sobrecarga oral de glucosa en mujeres con antecedentes de Diabetes Mellitus Gestacional”, ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) por D^ª Silvia M^ª Maraver Selfa, bajo la dirección de la Dra. M^ª José Picón César, Doctora por la Universidad de Málaga en 2010, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:

Fdo: Dra. M^ª José Picón César



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

*“Es preciso tener confianza en la capacidad que
cada persona tiene de enseñarse a sí misma”.*

Paulo Coelho



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	19
INTRODUCCIÓN.....	21
1. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)	23
1.1. Definición y epidemiología	23
1.2. Criterios diagnósticos	24
1.3. Fisiopatología y etiopatogenia	27
1.3.1. Homeostasis normal de la glucosa	27
1.3.2. Historia natural de la DM2	30
1.3.3. Mecanismos implicados en la patogenia de la DM2	30
1.3.3.1. Disfunción celular β. Factores contribuyentes	30
▪ Edad.....	31
▪ Genes.....	31
▪ Resistencia a la insulina.....	31
▪ Glucotoxicidad.....	31
▪ Lipotoxicidad	33
▪ Hipersecreción de polipéptido amiloide del islote pancreático	33
1.3.3.2. Resistencia a la insulina	34
▪ Hígado	34
▪ Músculo.....	35
▪ Adipocito	36
▪ Riñón	37
1.3.3.3. Disfunción celular α.....	37
1.3.3.4. Susceptibilidad genética	39
2. PAPEL DE LAS INCRETINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2	41
2.1. Fisiología del sistema incretínico.....	41
2.1.1. GLP-1 y GLP-2	42
2.1.1.1. Molécula GLP-1/GLP-2.....	42
2.1.1.2. Secreción/degradación de GLP-1/GLP-2	42
2.1.1.3. Receptores GLP-1/GLP-2.....	45
▪ Receptor de GLP-1.....	45
▪ Receptor de GLP-2.....	46
2.1.1.4. Acciones de GLP-1	46
▪ Efectos en la célula β	46

▪ Efectos en la homeostasis de la glucosa	47
▪ Efectos en el sistema cardiovascular.....	48
▪ Efectos en sistema nervioso.....	49
▪ Efectos sobre el perfil lipídico	50
▪ Efecto antiinflamatorio	51
▪ Efecto antiaterogénico.....	51
▪ Otros efectos.....	52
2.1.1.5. Acciones de GLP-2	53
▪ Efectos intestinotróficos	53
▪ Efectos sobre el sistema nervioso central.....	55
2.1.2. Polipéptido inhibidor gástrico (GIP).....	55
2.1.2.1. Molécula de GIP	55
2.1.2.2. Acciones de GIP.....	56
▪ Efectos en la homeostasis de la glucosa	56
▪ Efecto en la célula β	56
▪ Efecto en el metabolismo lipídico	57
▪ Efecto en el hueso	58
▪ Efecto en el sistema nervioso central y periférico	58
2.1.3. Otras hormonas gastrointestinales que afectan a la saciedad.....	59
2.1.3.1. Grelina.....	60
2.1.3.2. Colecistoquinina.....	60
2.1.3.3. Péptido YY	61
2.1.3.4. Polipéptido pancreático.....	62
2.1.3.5. Oxintomodulina	62
2.2. Fisiopatología del sistema incretínico y DM2.....	63
2.2.1. Reducción de la secreción incretina.....	63
2.2.1.1. Secreción de GIP.....	63
2.2.1.2. Secreción de GLP-1	65
2.2.2. Reducción del efecto incretina	67
2.2.2.1. Reducción del efecto incretina primario o secundario.....	69
2.2.2.2. Defecto específico o parte de la disfunción celular β	71
2.2.2.3. Cuándo pierden los pacientes con DM2 el efecto incretina	72
2.2.2.4. Efecto incretina y variantes genéticas	75
2.2.3. Papel de las incretinas en la regulación de la secreción de glucagón	76

3. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)	77
3.1. Definición	77
3.2. Implicaciones e importancia del tratamiento	77
3.3. Epidemiología y prevalencia	78
3.4. Fisiopatología	79
3.5. Factores de riesgo	80
3.6. Criterios y estrategias diagnósticas	81
3.6.1. Cribado universal vs cribado selectivo	81
3.6.2. Cuándo realizar el cribado.....	81
3.6.3. Tipos de pruebas y estrategias	82
3.6.4. Criterios diagnósticos.....	82
3.6.5. Estudio HAPO y criterios IADPSG para el diagnóstico de la DMG	83
3.6.6. Cribado de la DMG en España	85
3.7. Morbilidad de la DMG	86
3.7.1. Complicaciones durante el embarazo y el parto.....	87
3.7.2. Consecuencias maternas de la DMG a largo plazo.....	87
3.7.2.1. Diabetes Mellitus tipo 2.....	87
3.7.2.2. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular	90
3.7.3. Complicaciones posteriores para el niño.....	91
3.8. Reevaluación posparto	92
4. PAPEL DE LAS INCRETINAS EN LA GÉNESIS DE LA DMG	93
4.1. Papel de las hormonas gastrointestinales en el embarazo normal	93
4.2. Papel de las hormonas gastrointestinales en la DMG.....	95
4.3. Papel de las hormonas incretinas en mujeres con antecedentes de DMG.....	97
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	101
1. Hipótesis de trabajo	103
2. Objetivo general.....	103
3. Objetivos específicos	103

PACIENTES Y MÉTODOS.....	105
1. PACIENTES	107
1.1. Ámbito geográfico del estudio	107
1.2. Población de estudio	107
1.3. Criterios de inclusión	107
1.4. Criterios de exclusión	108
2. MÉTODOS	108
2.1. Diseño del estudio.....	108
2.2. Variables del estudio	108
2.2.1. Variables clínico-demográficas	108
2.2.2. Variables analíticas	109
2.2.2.1. Métodos analíticos manuales	109
2.2.2.2. Métodos analíticos automatizados	110
2.2.2.3. Modelo de evaluación de homeostasis (HOMA)	110
2.2.2.4. Otras fórmulas	111
2.3. Análisis estadístico	111
 RESULTADOS	 113
1. Características generales de los grupos de estudio	115
2. Niveles de HbA1c y test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto.....	122
2.1. Relación entre niveles de HbA1c y SOG con 75g	122
2.2. Características clínicas, analíticas y antropométricas del embarazo predictoras de SOG patológica en la reevaluación posparto	125
3. Características del metabolismo hidrocarbonado en los grupos de estudio	134
3.1. Características del metabolismo hidrocarbonado según la clasificación del test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto	134
3.2. Características del metabolismo hidrocarbonado según el IMC en la reevaluación posparto	139
4. Niveles de GLP-1 según las características de los grupos de estudio	145
4.1. GLP-1 y metabolismo hidrocarbonado	145
4.2. Relación entre niveles de GLP-1 y variables bioquímicas y antropométricas.....	147
4.3. GLP-1 y síndrome metabólico	152

4.4. Análisis multivariante.....	154
4.5. GLP-1 y obesidad.....	157
DISCUSIÓN	161
1. Variables utilizadas en la reevaluación posparto del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con antecedentes de DMG.....	163
2. Variables que predicen el desarrollo de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con DMG.....	165
3. Secreción de GLP-1 en pacientes con/sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado. ...	169
4. Variables predictoras de los niveles de GLP-1 en la reevaluación posparto.....	171
5. Niveles de GLP-1 y obesidad.	174
CONCLUSIONES	177
BIBLIOGRAFÍA	181
RESUMEN.....	209
ACTIVIDAD CIENTÍFICA	213



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS

aGLP-1R	Agonistas del receptor de GLP-1.
ADA	Asociación Americana de Diabetes.
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists.</i>
AGL	Ácidos grasos libres.
AMPc	Monofosfato de adenosina.
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero.
ATP	Trifosfato de adenosina.
C&C	Criterios Carpenter-Coustan.
CCK	Colecistoquinina.
CDA	<i>Canadian Diabetes Association.</i>
c-HDL	Colesterol HDL (<i>High density lipoprotein</i>).
c-LDL	Colesterol LDL (<i>Low density lipoprotein</i>).
CoA	Coenzima A.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
DMG	Diabetes mellitus gestacional.
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4.
ECV	Enfermedad cardiovascular.
EPAC	Proteína de intercambio activada por AMPc.
GB	Glucemia basal.
GBA	Glucemia basal alterada.
GEDE	Grupo Español de Diabetes y Embarazo.
GLP-1	Péptido 1 similar al glucagón (<i>Glucagon-like peptide-1</i>).
GLP-2	Péptido 2 similar al glucagón (<i>Glucagon-like peptide-2</i>).
GLP-R	Receptor de GLP (GLP-1R y GLP-2R).
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico (<i>Glucose dependent insulinotropic peptide</i>).
GIPR	Receptor de GIP.
GPR	Receptor acoplado a proteína G.
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes.</i>
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
HOMA	Modelo de evaluación de homeostasis.
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.</i>
IAPP	Polipéptido amiloide del islote pancreático.
IDF	<i>International Diabetes Federation.</i>

IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina.
IMC	Índice de masa corporal.
IDPP-4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.
IRS	Sustrato del receptor de insulina.
ITG	Intolerancia oral a la glucosa.
LPL	Lipoproteína lipasa.
MAP	Proteína activada por mitógeno.
NDDG	<i>National Diabetes Data Group.</i>
NEFA	Ácido graso no esterificado.
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence.</i>
NPY	Neuropéptido Y.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ON	Óxido nítrico.
OXM	Oxintomodulina.
PAI-1	Inhibidor-1 del activador del plasminógeno.
PHG	Producción hepática de glucosa.
PK	Proteína quinasa (PKA, PKB PKC).
PP	Polipéptido pancreático.
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa.
RE	Retículo endoplásmico.
RI	Resistencia a la insulina.
ROS	Especies reactivas de oxígeno.
SGLT	<i>Sodium-glucose linked transporter.</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SM	Síndrome metabólico.
SNC	Sistema nervioso central.
SOG	Sobrecarga oral de glucosa.
TGs	Triglicéridos.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
TNG	Tolerancia normal a la glucosa.
VIP	Péptido intestinal vasoactivo.

INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. DIABETES MELLITUS TIPO 2.

1.1. Definición y epidemiología de la DM2.

La Diabetes mellitus (DM) constituye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Se clasifica en base a su etiología y forma de presentación en: 1) Diabetes mellitus tipo 1 (DM1); 2) DM2; 3) Diabetes mellitus gestacional (DMG); 4) Otros tipos específicos (1).

La diabetes se perfila como una de las grandes epidemias del siglo XXI. Los cálculos más recientes de la IDF indican que el 8,3% de los adultos –382 millones de personas– tienen diabetes, y el número de personas con la enfermedad se incrementará en más de 592 millones en menos de 25 años.

La mayoría de las personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años, y el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos. Las nuevas estimaciones muestran una tendencia creciente de diabetes en personas cada vez más jóvenes y para todos los tipos de diabetes, en particular para la DM2 (IDF 2013).

Actualmente la DM2 representa el 85-95 % del total de casos de diabetes en los países desarrollados, pudiendo ser este porcentaje incluso mayor en países en vías de desarrollo. Así, el 80% de la población diabética mundial entre 20 y 79 años vive en países en vías de desarrollo, siendo la India y China los que albergan un mayor número de pacientes con 98,4 y 65,1 millones, respectivamente. Por el contrario, la población con diabetes de África –19,8 millones de personas– es actualmente la más pequeña entre todas las regiones; sin embargo se prevé que en el año 2035 será el doble, representando la región con el máximo incremento de diabetes. En Europa, con 56,3 millones de diabéticos entre la población de 20 a 79 años, se estima un incremento del 22% para el año 2035 (IDF 2013).

La diabetes y sus complicaciones son las principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países. La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte entre las personas con diabetes. Aproximadamente 5,1 millones de personas de entre 20 y 79 años murieron a causa de la diabetes en 2013, lo que representa el 8,4 % de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial entre las personas de este grupo de edad (IDF 2013).

En España son múltiples los estudios con base poblacional que aportan datos sobre la prevalencia total de la diabetes. La cifra más alta detectada en España y también en Europa corresponde al

estudio de Guía (Islas Canarias), donde la prevalencia fue del 15,9% (según criterios ADA 97) (2). Estos estudios indican un importante incremento en la prevalencia de la DM2 en los últimos años, que se puede estimar actualmente en un 10-15%. Varios factores, como el cambio de los criterios diagnósticos de la DM, el envejecimiento de la población, una menor mortalidad de los diabéticos o un verdadero aumento de la incidencia, han podido influir en este fenómeno (3).

En España, los datos de incidencia de DM2 disponibles por el momento son escasos y parciales y oscila entre 8,2 y 10,8 casos/1000 personas/año, algo mayor que la publicada en los distintos estudios europeos (1,2-4,1 casos/1000 personas/año) (4-6). El estudio Di@bet, basado en una muestra representativa del total de la población española, señala una prevalencia total de DM2 ajustada por edad y sexo de 13,8%, con un 6,8% de sujetos diagnosticados de DM durante la realización del estudio. Esta prevalencia aumentó significativamente con la edad, y fue mayor en hombres que en mujeres (7).

La población diabética española se caracteriza por una edad media al diagnóstico de 59 años, el 60 % son mujeres y el 70 % reside en áreas urbanas. Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de la DM2 en España son la edad avanzada (mayor de 60 años), historia familiar de diabetes, obesidad, hipertensión arterial y la tolerancia anormal a la glucosa, sin embargo el sexo no se ha mostrado uniforme como factor de riesgo de diabetes (5,6).

La diabetes supuso en España en el año 2006 una tasa de mortalidad de 22,0 por 100.000 habitantes. En hombres, las defunciones por diabetes ese año representaron el 2% del total, lo que supuso una tasa de mortalidad de 17,6 por 100.000, mientras que en mujeres representaron el 3,3% y una tasa de mortalidad de 26,2 por 100.000. La tasa de mortalidad por diabetes mellitus en España es similar a la del conjunto de los países de la Unión Europea.

En cuanto a causa de defunción, en España la DM ocupa la tercera posición en mujeres y la séptima en los varones, siendo una de las pocas causas que provoca mayor mortalidad en las mujeres que en los varones. Entre los años 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por diabetes en España descendió un 32 %. Este descenso fue mayor en las mujeres (40%) que en los hombres (20%) si bien la proporción de fallecimientos por diabetes se ha mantenido prácticamente estabilizada (alrededor de un 2,6% de las defunciones) (8).

1.2. Criterios diagnósticos de la DM2.

En general, el diagnóstico de diabetes se basa en los criterios de la glucosa plasmática, ya sea en los valores de la glucemia en ayunas o en el valor de la glucosa plasmática a las 2 horas de la

prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g. Hace poco un comité internacional de expertos añadió la HbA1c (umbral $\geq 6,5\%$) como tercera opción para diagnosticar la diabetes (9) (tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la diabetes.

HbA1c $\geq 6,5\%$. El análisis se debe realizar en un laboratorio con un método certificado por el NGSP y unificado con el análisis del DCCT*

O

GBA ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 h.*

O

Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una SOG. El análisis debe efectuarse como lo describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g. de glucosa anhidra disueltos en agua.*

O

En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl.

**Si no hay hiperglucemia inequívoca, los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis otro día.*

**NGSP. National Glycohemoglobin Standardization Program.*

**DCCT. Diabetes Control and Complications Trial.*

En 2003, el Comité de expertos para el diagnóstico y la clasificación de la DM (10), identificó a un grupo de individuos cuyos niveles de glucosa no cumplían los criterios de diabetes, pero que eran demasiado altos como para considerarse normales. Este grupo fue definido como personas con glucemia en ayunas alterada (glucemia basal de 100-125 mg/dl) o con intolerancia a la glucosa (valores de glucemia plasmática tras SOG con 75 g. de 140-199 mg/dl). "Prediabetes" es el término empleado para los individuos con GBA, ITG o ambos que indica el riesgo relativamente alto de diabetes. GBA e ITG no deben considerarse entidades clínicas en sí mismas, sino factores de riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. Ambas se asocian con obesidad (fundamentalmente abdominal o visceral), dislipemia con TGs elevados, bajos niveles de c-HDL o ambos, e hipertensión arterial.

Como ocurre con las mediciones de glucosa, varios estudios prospectivos que emplearon la HbA1c para pronosticar la progresión de diabetes mostraron una asociación fuerte y continua entre la HbA1c y la diabetes ulterior. En una revisión sistemática de 44.203 individuos de 16 estudios de

cohorte con un seguimiento promedio de 5,6 años, los participantes con una HbA1c entre 5,5% y 6,0% tenían un riesgo de diabetes mucho mayor (incidencia a 5 años: del 9% al 25%). Un intervalo de HbA1c de 6,0%-6,5% tenía un riesgo a 5 años de diabetes del 25-50% y un riesgo relativo 20 veces mayor que con una HbA1c de 5% (11). En un estudio realizado en adultos afroamericanos y blancos no latinoamericanos sin diabetes de la comunidad, la HbA1c basal fue un pronosticador más fuerte de diabetes y eventos cardiovasculares posteriores que la glucosa en ayunas (12). Otros análisis sugieren que una HbA1c de 5,7% se asocia con un riesgo de diabetes similar al de los participantes de alto riesgo del programa de prevención de la diabetes (13).

Tabla 2. Criterios de mayor riesgo de diabetes (prediabetes). *

GA de 100 mg/dl a 125 mg/dl (GBA)
○
Glucemia plasmática a las 2 h en la SOG de 75 g. de 140-199 mg/dl.
○
HbA1c de 5,7 – 6.4%.

** Para los tres análisis, el riesgo es continuo; se extiende por debajo del límite inferior del intervalo y se vuelve desproporcionadamente mayor en los extremos más altos del intervalo.*

Por ello, es razonable considerar un intervalo de HbA1c de 5,7-6,4% para identificar a individuos con prediabetes. Como ocurre con los pacientes con GBA e ITG, a los individuos con una HbA1c de 5,7-6,4% se les debe informar de un mayor riesgo de sufrir diabetes y ECV, y es necesario asesorarlos sobre las estrategias eficaces para disminuir sus riesgos. Al igual que con las mediciones de glucosa, el continuo del riesgo es curvilíneo, de modo que a medida que aumentan los niveles de HbA1c, el riesgo de diabetes crece de forma desproporcionada (11). Para las personas consideradas en muy alto riesgo (p. ej., aquellos con HbA1c >6%) las intervenciones deben ser intensivas. En la Tabla 2 se resumen las categorías de prediabetes.

1.3. Fisiopatología y etiopatogenia de la DM2.

1.3.1. Homeostasis normal de la glucosa.

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el cuerpo depende de la secreción normal de insulina por las células β pancreáticas y de la sensibilidad normal de los tejidos a la insulina y a la hiperglucemia para aumentar la captación de glucosa. La combinación de los efectos de la insulina y la hiperglucemia para promover la captación de glucosa dependen de tres mecanismos íntimamente relacionados: la supresión de la producción endógena de glucosa (principalmente hepática), el aumento de la captación de glucosa por el tejido esplácnico (hepática y gastrointestinal), y por los tejidos periféricos, principalmente el músculo.

En el estado postabsortivo (ayuno nocturno de 10-12 horas), la captación de glucosa se produce mayoritariamente en tejidos no dependientes de insulina (14). Aproximadamente el 50% de la glucosa se utiliza en el cerebro consumiéndose a una velocidad constante de 1-1.2 mg/kg/min. y otro 25 % se produce en el área esplácnica (hígado y tejidos gastrointestinales). El 25% restante tiene lugar en los tejidos dependientes de insulina, principalmente el músculo (15). Cabe destacar, que la captación de glucosa por el cerebro persiste sin cambios durante el periodo absortivo y postabsortivo. En situación basal, la tasa de producción endógena de glucosa y la utilización de la glucosa son iguales y su promedio es de 2.0 mg/kg/min. Aproximadamente el 85% de la producción endógena de glucosa se deriva del hígado y el resto se produce en el riñón. En torno al 50% de la producción basal de glucosa hepática se deriva de la glucogenolisis y la otra mitad de la gluconeogénesis. (14,16).

Tras la ingesta de glucosa, se altera el equilibrio entre la producción de glucosa endógena y la captación de glucosa por los tejidos. El aumento de la concentración de glucosa en plasma estimula la liberación de insulina por la célula β pancreática e inhibe la secreción de glucagón. La hiperinsulinemia e hiperglucemia resultante estimulan la captación de glucosa por los tejidos espláncnicos (hígado e intestino) y periféricos (principalmente el músculo), y por otro lado suprimen la producción endógena de glucosa. La hiperglucemia por sí misma y de manera dosis dependiente, estimula la captación de glucosa por el músculo y suprime su producción endógena. El 80-85% de la captación de glucosa por los tejidos periféricos se da en el músculo y está regulada por dos vías metabólicas, la glucólisis (90% representa la oxidación de la glucosa) y la síntesis de glucógeno (14,15,17), y solo una pequeña cantidad (4-5%) en el adipocito. No obstante, este último juega un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Los ácidos grasos libres (AGL) se almacenan como TGs en los adipocitos y sirven como una fuente importante de energía en condiciones de ayuno. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis, y restringe la liberación de AGL desde el adipocito mediante la inhibición de la enzima lipoproteína lipasa (LPL). La disminución en la concentración de AGL en plasma induce un aumento de la captación de glucosa a nivel muscular y contribuye a inhibir la producción hepática de glucosa (PHG).

Por tanto, la PHG está regulada por una serie de factores, de los cuales la insulina (inhibe PHG), glucagón y AGL (estimulan PHG) son los más importantes. Estudios in vitro han demostrado que los AGL en plasma son un potente estímulo de la PHG mediado por el aumento de la actividad de la piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (enzimas limitantes de la gluconeogénesis) (18), y por el aumento de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa (enzima que controla la liberación de glucosa por el hígado) (19).

El riñón regula la homeostasis de la glucosa a través de la gluconeogénesis, la captación de glucosa de la circulación, y por la reabsorción de glucosa de la orina filtrada en el glomérulo renal. El riñón filtra aproximadamente 160-180 g/día de glucosa. En individuos sanos, prácticamente toda la glucosa filtrada por los glomérulos es reabsorbida por el túbulo proximal y devuelta a la circulación, por lo que la glucosa no se excreta en orina. Una vez que se supera la capacidad máxima de transporte de glucosa en el túbulo proximal, el excedente de glucosa no puede ser reabsorbido y se excreta en la orina produciéndose glucosuria. La reabsorción de glucosa a partir del filtrado glomerular está mediada por la proteína cotransportadora sodio-glucosa (SGLT) en un proceso que es independiente de insulina. SGLT es una proteína de membrana que transporta activamente glucosa en contra de su gradiente de concentración y, por tanto, requiere de una fuente de energía. Alrededor del 90% de la glucosa filtrada se reabsorbe por SGLT2 (un transportador de baja afinidad y alta capacidad) en el borde en cepillo de las células en el primer segmento del túbulo contorneado proximal, y el 10% restante es retirado en el segmento recto distal por SGLT1, un transportador de relativa alta afinidad y baja capacidad. SGLT1 también se expresa ampliamente en el intestino delgado, donde tiene un papel significativo en la absorción de glucosa (20).

La insulina es una potente hormona anabólica y anticatabólica y tiene, por tanto, una capacidad antilipolítica muy marcada. Pequeños incrementos de su concentración en plasma dan lugar a una marcada reducción plasmática de los AGL que condiciona la inhibición de la PHG, y un aumento de la captación de glucosa en el músculo mediada por su acción directa y por el aumento del flujo sanguíneo muscular secundario al efecto vasodilatador inducido por el aumento de óxido nítrico

(ON) (21). La insulina estimula la producción de ON en la célula endotelial, lo que puede inhibir el proceso aterosclerótico y también las citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos efectos beneficiosos de la insulina mediados por ON se enfrentan a otros posibles efectos nocivos atribuidos a la hormona, como su acción sobre el crecimiento de la musculatura vascular, que podría contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

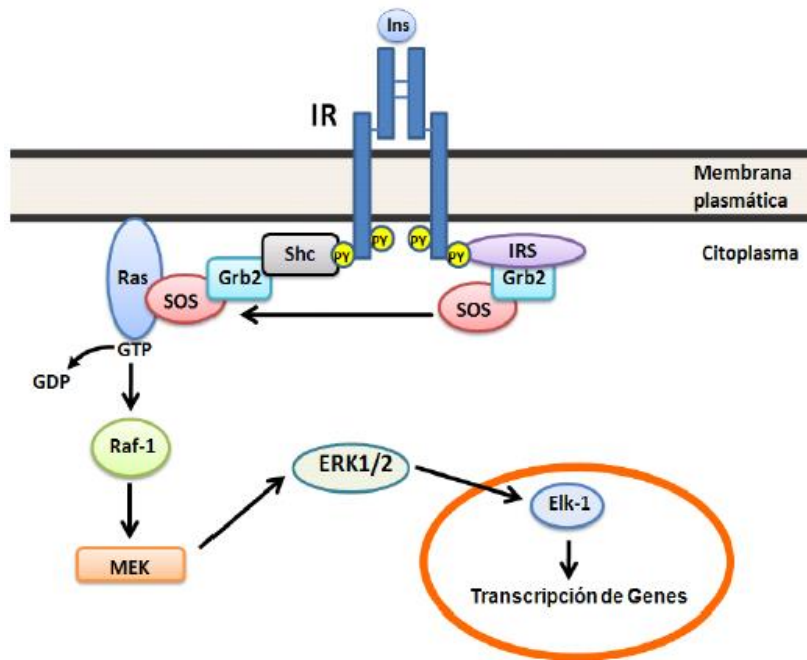


Figura 1. Activación de la vía de las MAP quinasas por acción de la insulina.

La acción de la insulina se desarrolla tras unirse al dominio extracelular de su receptor y por la autofosforilación posterior de residuos de tirosina de la subunidad β del dominio intracitoplásmico que conduce a la activación del receptor. Esto produce un aumento de la actividad catalítica de la subunidad β que condiciona la autofosforilación de diversos sustratos proteicos endógenos denominados sustratos del receptor de insulina (IRS). Estos sustratos (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) estimulan toda una serie de reacciones en cascadas de fosforilación y desfosforilación mediadas por diversas enzimas. Dos son las vías principales de transducción activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas). De esta forma se ponen en marcha funciones de la insulina como el transporte de glucosa, la activación de la sintasa de ON y la estimulación de múltiples procesos metabólicos intracelulares, como la síntesis de glucógeno, la síntesis proteica y de ácidos grasos y el crecimiento celular (22).

1.3.2. Historia natural de la DM2.

La DM2 es un trastorno metabólico poligénico y multifactorial en el que se dan dos hechos fundamentales: por una parte la resistencia a la acción de la insulina (RI), y por otra una disfunción de la célula β pancreática que puede presentarse de forma progresiva y que desde el punto de vista metabólico puede evolucionar como prediabetes (glucemia basal alterada, intolerancia hidrocarbonada) o diabetes franca, situación ésta que se hará dependiente de insulina cuando el fracaso de la célula β sea completo.

Aunque el origen de la RI puede ser abordado desde el punto de vista genético, la epidemia de diabetes de los países occidentalizados está relacionada con la epidemia de obesidad y sedentarismo. Ambas situaciones condicionan la RI, y cuando se asocian a la carga genética, suponen mayor estrés a la célula β pancreática aumentando su secreción y compensando así el defecto en la acción de la insulina. Cuando la célula β es capaz de aumentar su secreción para compensar la RI, los niveles de glucemia permanecen normales (23). Sin embargo, con el tiempo la célula β comienza a fallar. En primer lugar aumentan los niveles de glucosa postprandial por la pérdida de la primera fase de secreción de insulina, fundamental para suprimir la PHG y estimular su utilización periférica, y posteriormente se produce un aumento de la glucosa plasmática en ayunas, dando lugar a una diabetes manifiesta. La hiperglucemia resultante y el mal control metabólico pueden causar una disminución adicional de la sensibilidad a la insulina, pero es el fallo progresivo de la célula β la que determina la progresión de la enfermedad (15).

El consenso actual admite que la RI y el defecto en la función de célula β subyacen en la mayoría de los casos de DM2 y son esenciales en la patogénesis de la enfermedad, aunque la secuencia temporal de los acontecimientos y los mecanismos subyacentes varían considerablemente en diferentes pacientes y poblaciones.

1.3.3 Mecanismos implicados en la patogenia dela DM2.

1.3.3.1. Disfunción de la célula β .

Durante la historia natural de la DM2 se observa un aumento de la insulina en plasma en respuesta a la RI, no obstante esto no significa que la célula β esté funcionando correctamente. Estudios recientes sugieren que la célula β comienza a fallar mucho antes y de forma más severa que lo que se pensaba inicialmente, así cuando los pacientes son diagnosticado de diabetes presentan una pérdida del 80% en la función celular β (15). Por otro lado, Butler et al. sugieren

que los sujetos con prediabetes tienen aproximadamente una pérdida del 50% su volumen celular β (24).

Varios son los factores que contribuyen en la patogénesis del fallo de la célula β :

- Edad.

La edad avanzada juega un papel importante en el deterioro progresivo de la célula β que caracteriza a la DM2. Numerosos estudios han demostrado este hecho, y concuerda con el evidente y progresivo aumento de la incidencia de diabetes conforme avanza la edad del paciente (25).

- Genes.

El fallo de la célula β también muestra una asociación familiar. Estudios de familiares de primer grado de pacientes con DM2 y estudios en gemelos de padres con DM2, ponen de manifiesto la importancia de las bases genéticas implicadas en la disfunción de la célula β (26). De todos los genes estudiados, la asociación entre el gen TCF7L2 y la DM2 es la más establecida (27).

- Resistencia insulínica.

La RI juega un importante papel en el fallo progresivo de la célula β mediado por la continua demanda para secretar insulina. El mecanismo exacto por el que la RI induce el fallo de la célula β es aún desconocido. Se plantea que en su esfuerzo continuo por segregar insulina, la célula β termina por agotarse, pero esta explicación carece de una causa mecanicista. La hipótesis alternativa propone que la causa de la RI es además responsable directa del fallo de la célula β . Igual que el exceso de depósitos grasos (Acil-CoA grasos de cadena larga, diacilglicerol y ceramida) en hígado y músculo es causa de RI en estos órganos, el depósito de grasa en la célula β induce una alteración en la secreción de insulina y el fallo celular. De la misma forma, la hipersecreción del polipéptido amiloide del islote pancreático (IAPP), cosecretado con la insulina en una ratio 1/1, puede conllevar el fallo de la célula β (15).

- Glucotoxicidad.

El nivel y la duración de la hiperglucemia son cruciales para determinar el destino de la célula β . La infusión de glucosa durante cortos periodos de tiempo (24-48 horas) en islotes de ratas y humanos, induce un aumento de la masa de célula β debido principalmente a la rápida activación de la neogénesis de nuevas células endocrinas y a la supresión de la apoptosis celular β (28). Sin

embargo, una hiperglucemia prolongada en el tiempo parece tener un efecto proapoptótico conocido como glucotoxicidad. Esta toxicidad a la glucosa hace referencia a los efectos perjudiciales progresivos e irreversibles que los niveles de glucemia crónicamente elevados inducen sobre la función de la célula β (29). Se han propuesto varios mecanismos para explicar la disfunción y el aumento de la tasa de apoptosis de la célula β mediada por glucotoxicidad:

- Estrés del retículo endoplásmico (RE).

El RE es responsable de la síntesis de todas las proteínas secretadas, incluida la insulina, la proteína más abundante producida por la célula β . El aumento sostenido de la demanda de insulina secundario la hiperglucemia crónica induce estrés en el RE, observándose en líneas celulares β e islotes aislados de ratas y humanos un aumento de los componentes de respuestas al estrés del RE como, la proteína x-box 1 (XBP-1), la enzima 1 dependiente de inositol (IRE1), y la proteína homóloga de la proteína de unión al potenciador/CCAAT (30).

La disfunción de la célula β mediada por el estrés del RE puede ser fundamental en la transición de prediabetes a diabetes, ya que el descenso en la masa de células β en ausencia de su disfunción, probablemente no es la causa de la diabetes (31). Cuando los pacientes han perdido la mayor parte de sus células β , las células restantes se ven obligadas a aumentar la producción de insulina, lo que podría causar estrés crónico del RE produciendo una disminución en la traducción de la proinsulina y la degradación del ARN mensajero (ARNm) de insulina. Esta respuesta adaptativa exagera la hiperglucemia crónica permitiendo el estrés del RE y, a su vez, la apoptosis de la célula β mediada por dicho estrés.

- Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

Los niveles de glucosa elevados aumentan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células de los islotes, induciendo estrés oxidativo. Estos ROS se producen tras la fosforilación oxidativa de la glucosa en las mitocondrias. Las células β tienen niveles muy bajos de enzimas antioxidantes, siendo particularmente vulnerables al estrés oxidativo (29).

El aumento de la glucosa y los niveles de ROS estimulan la expresión del gen de la proteína desacoplante 2 (UCP2), reduciéndose el potencial de membrana mitocondrial con la producción concomitante de calor. Aunque el desacople mitocondrial inducido por UCP2 puede proteger de la producción adicional de ROS y del estrés oxidativo en las células β , también reduce la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) necesaria para la secreción de insulina, contribuyendo a los efectos nocivos sobre la célula β (32).

- Inflamación.

La exposición prolongada de islotes humanos a la hiperglucemia, desencadena la producción por la célula β de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β) y el factor nuclear kB (NF-kB), que conducen a la apoptosis autocrina. Estas interleucinas podrían estar implicadas en reacciones autoinmunes que conducen a la apoptosis de las células β en la DM2 (33). No obstante, este resultado y sus implicaciones siguen siendo discutibles.

- Lipotoxicidad.

El aumento agudo de los AGL plasmáticos induce un aumento de la secreción de insulina y de la proliferación de células β . Sin embargo, el aumento crónico de los mismos inhibe dicha secreción e induce disfunción celular β en modelos animales y humanos, siendo más evidente en las personas con susceptibilidad genética para la DM2 (34).

Se han propuesto varias vías de señalización por las que los AGL producen un efecto insulínotropo en la célula β : directamente a través de un receptor acoplado a proteínas G localizado en la superficie de la célula β (GPR40), también conocido como receptor de AGL (FFAR1); mediante la señal metabólica del ciclo de Krebs/malonil CoA, íntimamente relacionada con la regulación de la β -oxidación, y según la cual en presencia de ácidos grasos, la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa es inhibida directamente por la formación de malonil-CoA a partir de intermediarios del ciclo de Krebs; y por último, mediante el ciclo glicerolípidos/ácidos grasos no esterificados, punto de convergencia del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos no esterificados. La formación de glicerol-3-fosfato a partir de la glucosa y la generación de ácidos grasos no esterificados y de glicerolípidos por la lipólisis, amplifican la respuesta secretora de insulina en condiciones de hiperglucemia (35).

La exposición crónica de la célula pancreática a los AGL induce apoptosis por varios mecanismos entre los que se encuentran la síntesis acelerada de ceramida, la inducción del estrés del RE y del estrés oxidativo (36).

- Hipersecreción del polipéptido amiloide del islote pancreático (IAPP), y depósitos de amiloide.

Una característica distintiva de la DM2 es la presencia de depósitos extracelulares de amiloide en los islotes de Langerhans. Estos depósitos se forman por el polipéptido amiloide de islotes, (IAPP o amilina), hormona cosecretada con insulina. En condiciones normales, la hormona permanece en solución, pero en el páncreas de los individuos con DM2 se somete a mal plegamiento dando lugar

a fibras de amiloide. Se piensa que los depósitos de amiloide presentes en la DM2 no son solo un epifenómeno derivado de la progresión de la enfermedad, sino que estos depósitos inducen procesos que alteran la funcionalidad de la célula β y pueden conducir a la apoptosis. No obstante, el mecanismo de agregación de proteínas y la toxicidad asociada permanece sin dilucidar (37).

1.3.3.2. Resistencia insulínica.

La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana típicos (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo). Estos tejidos presentan una RI severa en pacientes con DM2. Es importante distinguir las causas de la RI en situaciones de ayuno y postprandial.

- Hígado.

En pacientes con DM2 con moderada hiperglucemia en ayunas, la PHG basal está aumentada en 0.5 mg/kg/min. Este aumento está estrechamente relacionado con el la gravedad de la hiperglucemia de ayunas. Por tanto, en paciente con DM2 el exceso en la PHG es la causa principal de la elevada concentración de glucosa plasmática en ayunas.

En el estado postabsortivo, la concentración de insulina plasmática en pacientes con DM2 es de 2-4 veces superior que en pacientes no diabéticos. Si la hiperinsulinemia es un potente inhibidor de la PHG, la resistencia hepática a la acción de la insulina debe estar presente en esos momentos. La hiperglucemia per se, también ejerce una poderosa acción supresora en la PHG. Por tanto el hígado también debe ser resistente a la glucosa respecto al efecto inhibitorio de la hiperglucemia para suprimir la PHG (21).

En pacientes con DM2 con hiperglucemia de ayuno moderada, un incremento en la concentración plasmática de insulina de 100 μ U/ml causa una supresión completa de la PHG. Sin embargo en diabéticos con hiperglucemia de ayuno severa, la capacidad de la misma concentración de insulina en plasma para suprimir la glucosa se ve afectada. Esto sugiere que hay un componente adquirido en la RI hepática y que este defecto puede empeorar progresivamente a medida que se descompensa la diabetes (38).

Aunque el aumento de la gluconeogénesis es la causa más importante del aumento de la PHG en pacientes con DM2, la glucogenolisis acelerada también contribuye (39). Los mecanismos responsables de este aumento en la gluconeogénesis son la hiperglucagonemia, el aumento de los niveles circulantes de precursores de la gluconeogénesis (lactato, alanina, glicerol), el aumento de

la oxidación de los AGL, la mejoría de la sensibilidad al glucagón y la disminución de la sensibilidad a la insulina (21).

En situación de RI, la relación entre el aumento plasmático de AGL, la oxidación de AGL y la PHG, se explica por varios mecanismos. Al aumentar de los niveles de AGL en plasma aumenta su captación por el hepatocito, dando lugar a la oxidación de lípidos y a la acumulación de acetil CoA. El aumento de la concentración de acetil CoA estimula la piruvato carboxilasa, enzima limitante en la gluconeogénesis, así como la glucosa-6-fosfatasa, enzima que controla la liberación de glucosa desde el hepatocito. El aumento de la tasa de oxidación de AGL proporciona una fuente continua de energía (ATP) y de NADH para conducir la gluconeogénesis (21).

- Músculo.

El principal lugar de RI durante un clamp euglicémico realizado en pacientes con DM2 reside en el tejido muscular. En pacientes delgados con DM2 el inicio de la acción de la insulina está retrasado 40 minutos respecto a los controles, y la habilidad de la hormona para estimular la captación de glucosa muscular está disminuida (40).

En pacientes con DM2 se ha descrito la presencia de múltiples defectos intramiocelulares en la acción de la insulina, incluyendo la alteración del transporte de glucosa y la fosforilación, la síntesis reducida de glucógeno y la disminución en la oxidación de la glucosa (15).

En pacientes con DM2, y obesos con metabolismo hidrocarbonado normal, la capacidad de la insulina para fosforilar IRS-1 está severamente afectada (41). Este defecto en la señalización de la insulina conduce a la disminución del transporte de glucosa, la alteración de la liberación del ON con disfunción endotelial, y a múltiples defectos del metabolismo de la glucosa intramiocelulares. En contraste con el grave defecto en la activación de IRS-1, la proteína activada por mitógeno (MAP) quinasa, que puede ser activado por Shc, continúa siendo sensible a la insulina conduciendo a la activación de varias vías intracelulares implicadas en la inflamación, la proliferación celular, y la aterosclerosis. El bloqueo a nivel de IRS-1 afecta el transporte de glucosa en la célula, y la hiperglucemia resultante estimula la secreción de insulina. Puesto que la vía de la MAP quinasa conserva su sensibilidad a la insulina, se establece un estímulo excesivo de esta vía y la activación de múltiples vías intracelulares implicadas en procesos de inflamación y aterogénesis. En parte, esto explica la fuerte asociación entre RI y enfermedad cardiovascular aterosclerótica tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos (42).

A nivel muscular, la oxidación excesiva de AGL conduce a la acumulación intracelular de acetil CoA, un potente inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, aumentando la relación NADH/NAD que causa un enlentecimiento en el ciclo de Krebs. Esto produce una acumulación de citrato, un potente inhibidor de la fosfofructoquinasa (PFK). La inhibición de la PFK conduce a la acumulación de glucosa-6-fosfato que a su vez inhibe la hexoquinasa II. El bloqueo en la fosforilación de la glucosa causa una acumulación de glucosa libre intracelular que restringe el transporte de glucosa en la célula a través del transportador GLUT4. La disminución en el transporte de glucosa participa en el deterioro de la síntesis de glucógeno, aunque también se ha demostrado un efecto inhibidor directo del acil CoA sobre la glucógeno sintasa. Esta secuencia de eventos a través del cual la aceleración en la oxidación del AGL plasmático inhibe el transporte de glucosa en el músculo, la oxidación de la glucosa, y la síntesis de glucógeno se conoce como el "ciclo de Randle" (21).

El efecto inhibidor de los AGL en el metabolismo de la glucosa es variable en el tiempo. Primero (a menos de 2 horas) se observa el defecto en la oxidación de la glucosa, seguido (entre 2-3 horas) del defecto en el transporte de glucosa y la fosforilación y, finalmente (después de 3 a 4 horas) del deterioro en la síntesis de glucógeno (43).

El aumento de AGL también induce la inhibición de la vía de señalización IRS-1/fosfoinositol-3 quinasa mediada por insulina, que regula la actividad de la sintasa de ON provocando una disminución en los niveles de ON con la consecuente disminución de la respuesta vasodilatadora de la hormona a nivel muscular.

Por otro lado, se ha demostrado una fuerte relación inversa entre el metabolismo de la glucosa estimulado por insulina y el acúmulo de lípidos intramusculares, incluyendo TGs, diacilglicerol, y acil CoAs de cadena larga (44). Estos dos últimos activan la PKC theta aumentando la fosforilación de serina con la consiguiente inhibición en la fosforilación de IRS-1. Por último, el aumento de los niveles de ceramida intramuscular (secundaria al aumento de CoA de cadena larga) interfiere con el transporte de glucosa e inhibe la glucógeno sintasa en el músculo a través de la activación de PKB (45).

- Adipocito.

En pacientes con DM2 la capacidad de la insulina para inhibir la lipólisis y reducir la concentración de AGL en plasma está disminuida. En estos pacientes, los niveles de AGL crónicamente elevados pueden causar/agravar los tres mecanismos patogénicos (músculo, hígado, célula β) responsables de alteración de la homeostasis de la glucosa.

Los AGL liberados en el citosol de los adipocitos pueden ser metabolizados por β -oxidación mitocondrial evitándose la liberación de AGL desde los adipocitos a la circulación. El adipocito de pacientes con DM2 y de obesos no diabéticos presenta incapacidad para acumular TGs, y la capacidad de β -oxidación es superada por el exceso de AGL a nivel citosólico. La concentración de estos ácidos grasos provoca toxicidad mitocondrial, disminuyendo la capacidad de β -oxidación, aumentando los AGL circulantes en plasma y produciendo depósitos ectópicos de TGs en músculo e hígado. Este fenómeno conocido como lipotoxicidad, se correlaciona estrechamente con la presencia de RI en dichos tejidos, puesto que los TGs están en un estado de rotación constante y los metabolitos de los AGL intracelulares han demostrado afectar la acción de la insulina (46).

Además de ser un depósito importante de grasa del que se liberan los AGL, los adipocitos son un auténtico órgano endocrino en el que se producen una serie de sustancia denominadas adipocitoquinas. Así, los adipocitos disfuncionales además de inducir RI, provocan inflamación y aterosclerosis a través de la producción de adipocitoquinas, como el TNF- α , el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y resistina, y no pueden secretar cantidades normales de adipocitoquinas sensibilizantes a la insulina como la adiponectina y la leptina (47). Por otro lado los lípidos pueden también acumularse en células lisas vasculares, lo que lleva a la aceleración de la aterosclerosis.

- Riñón.

Las personas con DM2 tienen aumentada la producción renal de la glucosa en ayunas y en estado postprandial, contribuyendo de forma significativa al aumento de la liberación de glucosa en sangre. En pacientes diabéticos la capacidad de reabsorción a nivel de túbulo renal está aumentada tanto en ayunas como estado postprandial, demostrándose un aumento marcado de los niveles del RNA mensajero de SGLT2. En ellos hay un mecanismo de mala adaptación por el cual, en lugar de eliminar el exceso de glucosa en la orina para corregir la hiperglucemia, el riñón continúa reabsorbiendo glucosa debido a la elevación del transporte máximo de glucosa (20).

1.3.3.3. Disfunción de la célula α .

En pacientes con DM2 se ha descrito una hiperglucagonemia basal, así como una insuficiente supresión de la secreción de glucagón tras la administración de glucosa oral o de la ingesta de alimentos. Estas elevadas concentraciones de glucagón se han asociado con un aumento de la gluconeogénesis hepática y de la glucogenólisis, contribuyendo a la hiperglucemia en pacientes con diabetes (48). La hiperglucagonemia parece reflejar primeros indicios en el desarrollo de la

intolerancia a la glucosa y se agrava cuando el estado de prediabetes progresa a una diabetes manifiesta (49).

Los mecanismos y las causas subyacentes de la elevación de los niveles de glucagón en pacientes con diabetes son poco conocidos. Aunque algunos estudios han sugerido un defecto independiente de la célula α que predispondría al desarrollo de la DM2 (48), los individuos con tolerancia normal a la glucosa con alto riesgo genético para desarrollar DM2, presentan niveles normales de glucagón en ayunas y tras la administración de glucosa oral o intravenosa. Los estudios sugieren que en pacientes diabéticos la hiperglucagonemia se desarrolla como consecuencia de la disminución de la masa y de la función de la célula β pancreática ocasionada por la pérdida de la inhibición intrainislotica de las células α (15). De acuerdo con esto, se ha observado hiperglucagonemia en diferentes estudios tras la reducción de la masa celular β , usando estreptozotocina. Además, el flujo sanguíneo dentro del islote pancreático típicamente entra en la región central enriquecida en células β antes de alcanzar las células α en la periferia del islote; y diferentes estudios experimentales han descrito un efecto inhibitorio de la insulina sobre la liberación de glucagón. Está menos claro si el aumento de glucagón se debe a una expansión y recambio de la masa celular α más que a una regulación funcional al alza de la liberación de glucagón independientemente de cualquier cambio en el número de células α . Algunos estudios han comunicado una expansión de la masa celular α en pacientes con DM2, pero este dato no ha sido confirmado en todos los estudios. La última hipótesis de la regulación funcional positiva de la secreción de glucagón estaría apoyada por la observación de la íntima interacción de la secreción pulsátil de insulina y glucagón en estudios animales (50). Por otra parte, un estudio en ratones CD-1 objetivó que el descenso del glucagón inducido por glucosa desaparece casi por completo después de la pérdida del 75% de la masa celular β , y este defecto no puede revertirse con la administración de insulina exógena (51). Los elevados niveles de glucagón en los ratones tratados con estreptozotocina no se asociaron con cambios de la masa ni del recambio de las células α . Tras la administración de glucosa, se establece una relación inversa entre los niveles de insulina circulante y las concentraciones de glucagón (51), lo que sugiere una interacción funcional entre las células α y β pancreáticas.

- Papel del glucagón en la hiperglucemia basal.

Existe suficiente evidencia de que la hiperglucagonemia desempeña un papel en el desarrollo y mantenimiento de la hiperglucemia de ayuno. En pacientes con DM2, utilizando somatostatina (para suprimir la secreción de glucagón) con o sin sustitución de insulina, se ha demostrado que la infusión de somatostatina sin sustitución de insulina reduce la PHG aproximadamente un 25%,

mientras que la infusión de somatostatina con sustitución de insulina basal lo hace en un 58%. Se concluye que la elevación de los niveles de glucagón mediante sus acciones glucogenolíticas, gluconeogénicas, cetogénicas y lipolíticas contribuye significativamente a los altos índices de PHG en pacientes con DM2 (52). Es difícil acotar la contribución relativa de la disfunción celular α frente a la disfunción celular β en el desarrollo y mantenimiento de la hiperglucemia de ayuno porque los niveles de glucagón deben considerarse en función de los niveles de glucosa e insulina. Por esta razón, se plantea usar la “ratio insulina-glucagón” remarcando la importancia de ambas hormonas.

- Papel del glucagón en la hiperglucemia postprandial.

Los pacientes con DM2 tienen una disminución de la liberación temprana de insulina, así como hiperglucagonemia y pérdida completa de la supresión de glucagón inducida por glucosa en comparación con sujetos sanos, lo que se acompaña de hiperglucemia basal y tras sobrecarga oral (52,53). Estos hallazgos sugieren que la inadecuada supresión de la PHG, que refleja una inadecuada supresión de los niveles plasmáticos de glucagón y una alteración de la liberación precoz de insulina, es primariamente responsable de la hiperglucemia postprandial en pacientes con DM2. Estos mismos hallazgos se han descrito en pacientes con ITG en comparación con sujetos sanos, lo que sugiere que son manifestaciones relativamente precoces en el proceso de la enfermedad.

1.3.3.4. Susceptibilidad genética.

Existen datos que apoyan de forma definitiva la implicación de factores genéticos en la patogenia de la DM2. En la mayoría de los casos existe una historia familiar, y un 20-25% de familiares de primer grado de personas con DM2 desarrolla alteración en el metabolismo hidrocarbonado. Si uno de los padres padece DM2 el riesgo de que los hijos la desarrollen es de un 38% y si ambos padres padecen el trastorno, la prevalencia de DM2 en la descendencia es del 60%. Por otro lado, estudios en gemelos homocigóticos demuestran que cuando uno de ellos padece DM2, en un 90% de los casos el otro gemelo también lo desarrolla (26). Sin embargo, los factores ambientales pueden tener un papel predominante en el desarrollo de diabetes en grupos con alto riesgo genético.

Parece que el riesgo genético para desarrollar DM2 es un complejo poligénico y teniendo en cuenta la gran heterogeneidad del trastorno, cabe esperar gran variabilidad en los resultados. Se han descrito gran número de genes que intervienen en el desarrollo de la DM2 codificando diversos factores que pueden participar en el desarrollo pancreático, en la síntesis de insulina, en su secreción o en su acción sobre los tejidos (54).

De estos genes, el que codifica el factor de transcripción 7-like-2 (TCF7L2) es el mejor estudiado (cromosoma 10). El polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 se asocia con trastornos en la secreción de insulina in vivo y con una respuesta reducida a GLP-1, y predice el desarrollo de DM2 en diferentes grupos étnicos. TCF7L2 codifica un factor de transcripción implicado en la señalización de Wnt, que desempeña un papel central en la regulación de la proliferación celular y de la secreción de insulina (55).

Los locis SLC30A8 (cromosoma 8), HHEX (cromosoma 10) y KCNJ11 (cromosoma 11) están implicados en el desarrollo de la célula β y en la síntesis de insulina, y son marcadores importantes de riesgo de DM2. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre seis nuevos locis y DM2: CDC123-CAMK1D (cromosoma 10), TSPAN8-LGR5 (cromosoma 12), THADA (cromosoma 2), ADAMTS9 (cromosoma 3), JAZF1 (cromosoma 7), y NOTCH2 (cromosoma 1). Estos dos últimos implicados en el crecimiento y desarrollo de la célula β (56).

El gen KCNQ1 (cromosoma 11) codifica la subunidad α de un componente de los canales de potasio, también se expresa en las células β pancreáticas y puede alterar la función de esta célula. Variantes comunes del gen WFS1 (cromosoma 4) se asocian con susceptibilidad para el desarrollo de DM2.

Otros posibles genes candidatos para DM2 serían aquellos que están implicados en las formas monogénicas de diabetes: marcadores en la región del gen de la glucoquinasa (cromosoma 7) se han relacionado con DM2 en algunos grupos étnicos, pero no en población blanca; mutaciones en el factor 1 promotor de la insulina (IPF-1/PDX-1) producen una disminución de la secreción de insulina tras el estímulo con glucosa y pueden predisponer al desarrollo de DM2 de comienzo tardío; variantes del gen HNF1A podrían aumentar el riesgo de DM2 en personas con sobrepeso o de edad avanzada induciendo disminución de la secreción de insulina; otros genes MODY han sido estudiados como posibles candidatos, entre ellos la variante del promotor HNF4A, sin embargo no hay datos convincentes de que pueda predisponer al desarrollo de DM2.

Se han estudiado otros genes como los que codifican proteínas de la familia del IRS, genes de los transportadores de glucosa y el gen del receptor de insulina. Varios grupos han encontrado mutaciones puntuales pero de importancia fisiológica cuestionable (57). Tampoco se han podido encontrar mutaciones clínicamente relevantes en los genes que codifican la glucógeno-sintetasa y hexoquinasa (enzimas intracelulares relacionadas con el metabolismo de la glucosa) (58).

Entre los genes más estudiados está el PPRG (cromosoma 3), que codifica el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), factor de transcripción que puede ser

activado por los ácidos grasos jugando un papel clave en la diferenciación del adipocito. Se han estudiado polimorfismo en este gen, concretamente el P12A, que puede tener relación con la sensibilidad insulínica en la población general. Este polimorfismo se asocia con un menor riesgo de DM2, y es considerado de alto riesgo teniendo en cuenta la alta prevalencia con la que se ha encontrado en la población blanca (59).

Continúa siendo objeto de estudio el receptor-1 de sulfonilureas (SUR1 y KIR6) y los genes ABCC8 y KCNJ11 que están adyacentes al cromosoma 11. Parece que la mutación p.E23K (KCNJ11) en la región 11p15.1 y la variante p.1369A (ABCC8), se asocian con el desarrollo de DM2 con una OR de 1.15 a través de una secreción defectuosa de insulina (60).

El polimorfismo K121Q del gen de la ectoenzima fosfodiesterasa pirofosfato de nucleótidos 1 (ENPP1) ha sido ampliamente investigado, sin embargo los resultados han sido contradictorios. El objetivo de un reciente meta-análisis que pretende establecer una estimación precisa de la asociación entre el polimorfismos del gen ENPP1 y la DM2 concluye que, el alelo Q del gen ENPP1 puede contribuir a la susceptibilidad para la DM2 en caucásicos y asiáticos (61).

Se han descrito diferentes polimorfismos del gen CAPN10 que pueden aumentar el riesgo para el desarrollo de la DM2. Este gen codifica la calpaína-10, una cisteína proteasa expresada en diferentes tejidos, entre ellos la célula β , el hígado, el musculo y el adipocito, y cuya alteración puede afectar a la RI o a la secreción de insulina (62).

2. PAPEL DE LAS INCRETINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2.

2.1. Fisiología del sistema incretínico.

En sujetos normales, la administración de glucosa por vía oral da lugar a unos niveles plasmáticos de insulina significativamente más altos (2-3 veces) que los obtenidos tras la administración intravenosa de glucosa, y esta potenciación de la secreción de insulina asociada a la vía oral se atribuyó a uno o varios factores humorales o neuronales que se denominaron incretinas. Por tanto, el término incretina corresponde a aquellos factores liberados por el intestino tras la absorción de glucosa y otros nutrientes, que actúan directamente a nivel pancreático estimulando su secreción endocrina, concretamente la de insulina. La mayor parte de este efecto puede explicarse por dos hormonas: GLP-1 (glucagon-like peptide-1 o péptido similar al glucagón-1) y GIP (glucose dependent insulintropic peptide o polipéptido inhibidor gástrico) (63). En individuos

sanos, este efecto incretina representa hasta el 70% de la secreción de insulina en el test de tolerancia oral a la glucosa (SOG) (64).

2.1.1. GLP-1 y GLP-2.

2.1.1.1. Molécula GLP-1 y GLP-2.

GLP-1 y GLP-2 son codificados dentro del gen proglucagón, que transcribe una única molécula de ARNm expresada en las células α del páncreas, en las células L enteroendocrinas del intestino y en el sistema nervioso central. El ARNm del proglucagón se traduce en una sola proteína precursora de 160 aminoácidos, produciendo varios péptidos biológicamente activos derivados de proglucagón a través del procesamiento específico postraduccional llevado a cabo en los tejidos. En la célula α pancreática, proglucagón es escindido por la prohormona convertasa-2 para formar el glucagón, el fragmento de glucagón mayor y el péptido interviniente-1. En el tracto gastrointestinal y en el cerebro, el procesamiento del proglucagón es mediado por la prohormona convertasa 1/3, resultando en GLP-1, GLP-2, péptido interviniente-2, oxintomodulina (OXM) y glicentina (65).

2.1.1.2. Secreción/degradación de GLP-1/GLP-2.

GLP-1 y GLP-2 (junto a glicentina, péptido YY y OXM), son secretados en una proporción de 1:1 por las células L enteroendocrinas, la mayoría de los cuales están ubicadas en íleon distal y colon (66). El principal estímulo para la secreción intestinal de GLP-1 y GLP-2 es la ingestión de nutrientes incluyendo glucosa, ácidos grasos y fibra dietética, aunque fructosa y algunas proteínas también son eficaces (67).

El patrón temporal del incremento de GLP-1 tras la ingesta de nutrientes comienza con un aumento precoz a partir de los 10-15 minutos, un pico durante la segunda hora y una disminución progresiva durante horas hasta niveles basales. Algunos estudios sugieren un patrón bifásico, con un pico precoz de secreción seguido de un nadir y de un segundo aumento GLP-1 en una fase más tardía (68), pero otros estudios en humanos tienden a describir respuestas secretoras monofásicas (69,70).

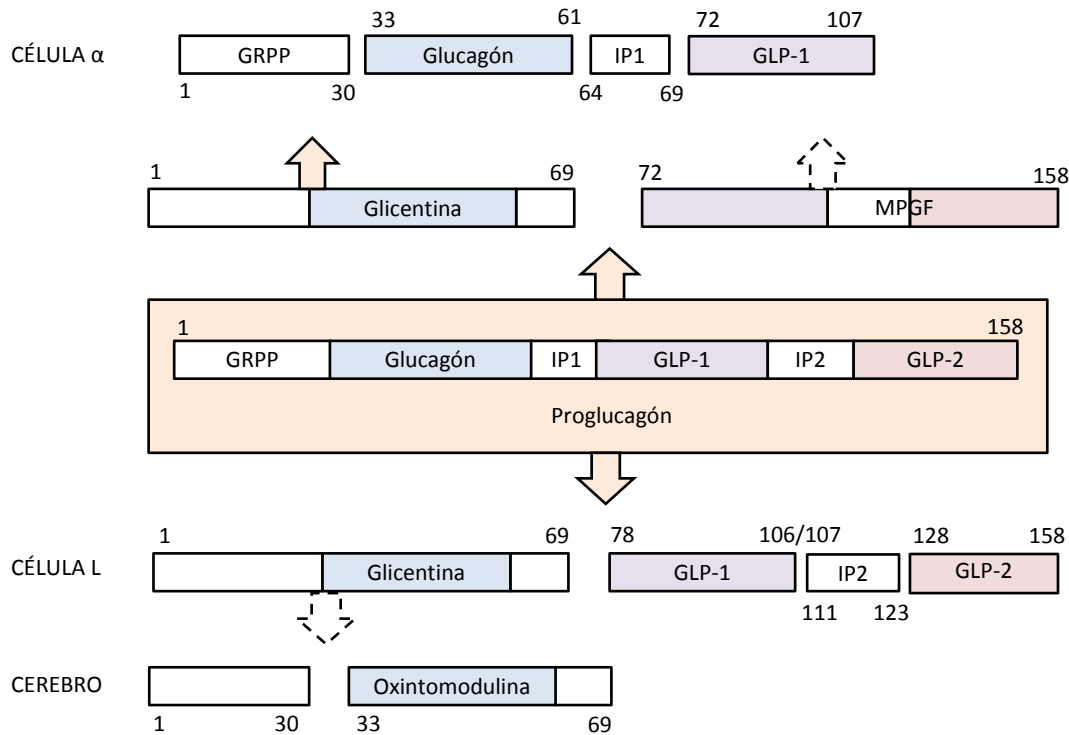


Figura 2. Principales productos del procesamiento postraduccional del glucagón. GRPP: polipéptido pancreático relacionado con la glicentina, IP1: péptido interviniente-1, MPGF: fragmento de glucagón mayor, IP2: péptido interviniente-2, GLP-1: péptido 1 similar al glucagón, GLP-2: péptido 2 similar al glucagón.

Tras la ingesta de nutrientes, los niveles plasmáticos de GLP-1 y GLP-2 aumentan de 2 a 5 veces dependiendo de la cantidad y composición de los nutrientes de la comida (71,72). Los péptidos difunden a través de la lámina propia subepitelial para activar los nervios aferentes y/o entrar en la circulación, por lo que pueden actuar como agentes paracrinos y endocrinos (73).

Los mecanismos por los cuales los alimentos inducen la liberación de péptidos en las células enteroendocrinas no han sido completamente aclarados. Un mecanismo descrito implica la activación de células enteroendocrinas por la absorción celular de glucosa mediada por transportadores localizados en las microvellosidades de la membrana luminal y su metabolismo intracelular, lo que desencadena la exocitosis del péptido mediante el cierre de los canales de potasio sensibles a ATP, la despolarización y la activación de los canales de calcio (74). Los componentes novedosos de la células L implicados en la detección de nutrientes son los receptores del sabor dulce y la proteína G gustducina (75), así como los receptores de ácidos grasos no esterificados (NEFA) o sus variantes (GPR119, GPR120 y quizás, GPR40). GPR119 y 120

son más específicos para NEFA monoinsaturados de cadena larga como el ácido α -linolénico. No se sabe si GPR 119 y 120 se encuentran en la membrana luminal participando principalmente en la detección de NEFA en el quimo, o en la membrana baso-lateral expuestos al líquido intersticial más similar en composición al plasma (76,77). De esta forma, al proceso primario mediado por los transportadores de glucosa se asociarían señales adicionales mediadas por los receptores de sabor dulce, receptores NEFA, neurotransmisores (acetilcolina y péptido liberador de gastrina), GIP y glucagón.

Poco se sabe de los mecanismos celulares responsables de la secreción de GLP-2, aunque los mecanismos de secreción se consideran similares ya que es secretado en paralelo con GLP-1 en las células L intestinales (78).

La localización predominante de células L en las partes distales del intestino, ha llevado a plantear diferentes hipótesis sobre el aumento precoz de las concentraciones de GLP-1 inmediatamente después del inicio de una comida. Por un lado se plantea que esta primera fase sea consecuencia de mecanismos indirectos, seguida por una fase posterior de estimulación directa cuando el contenido intestinal ha viajado a partes distales del intestino. Estos mecanismos indirectos estarían mediados por 'señales intestinales superiores', como la estimulación del sistema nervioso autónomo y la transmisión endocrina a través de hormonas gastrointestinales, que pueden ser activados cuando los nutrientes apropiados entran en el duodeno o yeyuno superior. Parece que GIP está implicado en la secreción de GLP-1 en roedores, así como el nervio vago, ya que la vagotomía elimina totalmente este efecto (79). La acetilcolina también se ha identificado como un neurotransmisor clave que media en el circuito proximal-distal (80), lo que sugiere que la secreción en roedores está mediada por las acciones de GIP sobre las fibras colinérgicas del nervio vago. Sin embargo, altas dosis de GIP exógeno no inducen el aumento de las concentraciones de GLP-1 en humanos con y sin DM2 (81). El péptido liberador de gastrina ha sido identificado como un secretagogo potente de GLP-1 en la célula L. Otros péptidos y hormonas han sido identificados, incluyendo la somatostatina intestinal, el ácido gamma-aminobutírico, y los agonistas adrenérgicos α y β . Leptina, una citoquina derivada de los adipocitos, también ha sido implicada en la secreción de GLP-1 (66). Por otro lado, se plantea que la secreción precoz de GLP-1 sea debida a la acción directa de los nutrientes ingeridos en las células L localizadas en el intestino delgado superior en lugar de ocurrir en el intestino distal donde se encuentran la mayoría de las células L. De hecho, las células L también se han identificado en duodeno y yeyuno aumentado en número cuando se avanza hacia íleon y colon/recto (82), y la cantidad de GLP-1 secretada por las células L yeyunales tras la ingesta de nutrientes representa alrededor del 10% del contenido de GLP-1. Resecciones

intestinales en cualquier nivel del intestino delgado o grueso no suelen dar lugar a la reducción de la secreción de GLP-1 (83). Otro argumento a favor de la estimulación directa de la célula L en la parte superior del intestino, es que la liberación de GIP está estrechamente relacionada con la de GLP-1 incluso a nivel intraindividual, lo que indica que algunos individuos tienen respuestas pobre de GIP y GLP-1, mientras que otros tienen una liberación media o superior de ambas hormonas (84). De acuerdo con esto, un subconjunto de células enteroendocrinas coexpresan el gen de proglucagón y de GIP, lo que sugiere la secreción concomitante de ambas hormonas a partir de estas células (85). Sin embargo, la contribución relativa de los mecanismos directos e indirectos para provocar la secreción de GLP-1 en humanos aún no se han esclarecido completamente.

Tras su liberación, GLP-1 y GLP-2 son degradados rápidamente por la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que resulta en la generación de GLP-1 y GLP-2 biológicamente inactivo: GLP-1 (9-36 amida) o GLP-1 (9-37) y GLP-2 (3-33). GLP-1 es muy susceptible a la degradación mediada por DPP-4. En animales, gran parte de GLP-1 permanece en intestino como metabolito inactivo, y menos del 25% permanece en su forma activa. La vida media de GLP-1 en el plasma humano es de 1-2 minutos. GLP-2 es menos susceptible a la degradación por la DPP-4, permaneciendo en el intestino en su forma activa y su vida media plasmática es de 7 minutos en humanos. Una vez en el plasma, el riñón es la principal vía de eliminación de GLP-1 y GLP-2 (65).

2.1.1.3. Papel de los receptores de GLP1/GLP-2.

Las acciones de GLP-1 y GLP-2 están mediadas a través de receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores son distintos y específico para GLP-1 o GLP-2, a pesar de compartir propiedades de grupo.

- Receptor de GLP-1 (GLP-1R).

El gen del GLP-1R humano abarca 40 kb, se localiza en el cromosoma 6 (p21.1) y consta de al menos 7 exones. El GLP-1R típicamente se une a una proteína G que estimula la adenilato ciclasa (86). Se expresa en islotes pancreáticos, cerebro, tejido nervioso entérico, corazón, riñón, intestino delgado y grueso, y estómago. En el cerebro, se identifica en tronco cerebral e hipotálamo, regiones que controlan el comportamiento alimentario. También se ha encontrado en el ganglio del nervio vago y tiene acción periférica presináptica en el intestino delgado y grueso (vías nerviosas aferentes), además de dirigir efectos tisulares periféricos no neurales (87).

- Receptor de GLP-2 (GLP-2R).

El gen del GLP-2R se localiza en el cromosoma humano 17p13.3. La expresión del GLP-2R está prácticamente limitada a tracto gastrointestinal y SNC, aunque se ha descrito la expresión cardíaca en ratas (88). En SNC de roedores se ha localizado en hipocampo, hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario (89). Actualmente se desconoce si se expresa en el cerebro de especies no roedoras. Tres tipos de células expresan este receptor en el tracto gastrointestinal, principalmente en fundus gástrico y colon: células enteroendocrinas, neuronas entéricas y miofibroblastos subepiteliales (90). Sin embargo, no se expresa en las células de las criptas o en los enterocitos, por lo que se ha propuesto que GLP-2 realice sus acciones tróficas sobre la mucosa a través de intermediarios derivados de células que expresan GLP-2R, como la familia de ErbB, IGF-1 y VIP (91,92). El factor de crecimiento de queratinocitos y la sintetasa de ON endotelial son mediadores implicados en el crecimiento del colon y del flujo sanguíneo intestinal inducido por GLP-2 (93,94). VIP neural, ON y la reducción de la liberación de acetilcolina en los nervios entéricos, participan en la inhibición motora inducida por GLP-2 en diferentes regiones del tracto gastrointestinal en animales (95). No obstante el efecto biológico de GLP-2, los mediadores involucrados y cómo interactúan continúan siendo un área en investigación (96,97).

2.1.1.4. Acciones de GLP-1.

Los niveles plasmáticos totales de GLP-1 oscilan entre 5 y 15 pmol/l y comienzan a elevarse 10-15 minutos después de la ingestia de alimentos, llegando a niveles máximos de 25-40 pmol/l (dependiendo de la cantidad de comida y de su composición), y volviendo a los niveles basales aproximadamente después de unos 180 minutos (70).

- Efectos en la célula β .

El GLP-1 tiene efectos tróficos sobre la célula β pancreática. No solo estimula su proliferación (98), sino que también mejora la diferenciación de nuevas células β a partir de células progenitoras del epitelio ductal pancreático (99). El GLP-1 también ha demostrado ser capaz de inhibir la apoptosis de la célula β , incluyendo células humanas (100).

El tratamiento de ratones con el agonista de GLP-1 exendina 4 reduce la apoptosis de las células β inducida por estreptozotocina, mientras que los ratones knockout para el receptor de GLP-1 son anormalmente susceptibles a la apoptosis de células β inducida por estreptozotocina. Además, puede inhibirse la apoptosis inducida por citoquinas. GLP-1 aumenta la supervivencia celular y reduce la activación de caspasas en fibroblastos BHK que expresan un GLP-1R transfectado (101).

El tratamiento con exendina en un modelo de DM1, como el ratón NOD antes de desarrollar diabetes, mejora notablemente el control glucémico, conserva el número de islotes intactos y reduce la extensión de la inflamación en los islotes restantes, sugiriendo que el GLP-1 podría ser capaz de reducir la destrucción de las células β en la diabetes autoinmune (102).

Los datos existentes humanos no son tan contundentes, y son escasos los trabajos que han analizado la posible acción protectora del GLP-1 sobre la célula β pancreática. Bunck et al. estudiaron a pacientes con DM2 en tratamiento previo con metformina que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir tratamiento con exenatida o glargina. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con exenatida presentaron una mejora sostenida de la primera fase de secreción del péptido C estimulada por glucosa ajustada por sensibilidad a la insulina (103). En otro estudio, se demostró una mejoría en la primera y segunda fase de secreción insulínica tras catorce semanas de tratamiento con liraglutida (104). Respecto a la durabilidad a largo plazo del efecto incretina en la célula β , se ha demostrado que la mejoría en la función de la célula β observada en el primer año de tratamiento se pierde tras la suspensión del fármaco exenatida (105). Sin embargo, un año de tratamiento puede ser demasiado corto para mostrar la proliferación celular, sugiriéndose que el tiempo de renovación de la célula β humanas puede ser de hasta 5 años.

Klinger et al. estudiaron los mecanismos intracelulares que limitan el efecto proliferativo de GLP-1 en la célula β . Se demostró que GLP-1 causa una rápida e importante expresión de la regulación negativa de señalización intracelular, lo que sugiere que la célula β ha desarrollado diferentes mecanismos para limitar su propio crecimiento evitando una proliferación descontrolada. Así, los fármacos dirigidos a prevenir la expresión de estos reguladores negativos podría aumentar el efecto de GLP-1 en la masa de células β de pacientes diabéticos (106). Un estudio reciente ha demostrado la participación de vías alternativas para prevenir la disminución de la masa células β . Un circuito autocrino mediado por el receptor de IGF-2/IGF-1 está presente en la célula β . GLP-1 protege contra la apoptosis a través del aumento de la expresión del receptor de IGF-1 a largo plazo y mediante el aumento agudo de la secreción de IGF-2 (107).

- Efectos en la homeostasis de la glucosa.

GLP-1 aumenta la secreción de insulina postprandial inducida por glucosa y disminuye la secreción de glucagón. Esta actividad insulínica es realizada, al menos en parte, por su interacción con el receptor específico acoplado a proteínas G localizado sobre la membrana celular de las células β . La unión de GLP-1 a sus receptores activa la adenilato ciclasa aumentando los niveles de AMPc

intracelulares, lo que conduce a la activación de la PKA y del factor II de intercambio de nucleótidos de guanina regulado por AMPc (AMPc-GEFII, también conocido como Epac2). Probablemente, estas dos proteínas median los mecanismos moleculares que dan lugar a la secreción de insulina inducida por GLP-1. El GLP-1 actúa junto a la glucosa para cerrar los canales de potasio sensibles al ATP, facilitando la despolarización de la membrana y la inducción de la actividad eléctrica. En presencia de niveles estimuladores de glucosa, GLP-1 promueve la entrada intracelular de calcio a través de los canales de calcio dependiente de voltaje y desde las reservas intracelulares en el RE por mecanismos dependientes de PKA y Epac2. La elevación en la concentración citoplasmática de calcio libre desencadena la respuesta excitotónica, que es posteriormente potenciada por el aumento de los niveles de AMPc (108). También hay evidencia de que glucosa y GLP-1, mediante el aumento del calcio intracelular, potencian la transcripción del gen de la insulina a través del factor nuclear de células T activadas y de calcineurina (109).

La transcripción del factor PDX-1, regulador clave del crecimiento del islote y de la transcripción del gen de insulina, parece ser esencial para la mayor parte de las acciones gluco reguladoras, proliferativas y citoprotectoras del GLP-1 (110). Además, el GLP-1 regula al alza los genes para la maquinaria celular implicada en la secreción de insulina, como los genes de la glucoquinasa y de GLUT2 (98).

- Efectos en el sistema cardiovascular.

El GLP-1R está ampliamente expresado en el corazón y en el tejido vascular de roedores y humanos con especial localización en la musculatura lisa vascular, cardiomiocitos, endocardio y endotelio y en la musculatura lisa de arterias coronarias, lo que sugiere que GLP-1 juega un papel importante en el sistema cardiovascular.

En modelos experimentales de isquemia-reperfusión, la interacción del GLP-1 con su receptor se asocia con un efecto vasodilatador coronario y con efectos protectores, además de mejorar la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo. Entre los mecanismos implicados en estos efectos destacan la generación de ATP, la activación de quinasas relacionadas con la regeneración, proliferación e inhibición de la apoptosis, vasodilatación y reducción del estrés oxidativo (111).

La infusión intravenosa de GLP-1 recombinante durante 48 horas mejoró la función ventricular en perros con miocardiopatía (112).

Estudios en paciente con insuficiencia cardíaca demuestran que la perfusión intravenosa continua de GLP-1 a dosis de 5 pmol/kg/min. durante 5 semanas se asocia con mejoría en la fracción de

eyección ventricular, el consumo de oxígeno y en la calidad de vida (113). Queda por definir el posible papel del GLP-1 9-36, péptido derivado de la acción de la DPP-4, dado su efecto cardioprotector posiblemente independiente del receptor convencional del GLP-1 (114). No obstante, las evidencias en seres humanos son limitadas.

- Efectos en sistema nervioso.
 - Regulación del vaciamiento gástrico y del control de la ingesta de alimentos.

El GLP-1R se encuentran muy distribuidos en el sistema nervioso central y son responsables de diferentes efectos, en gran parte relacionados con el control del comportamiento alimentario y de fenómenos de recompensa (115). GLP-1 posee un efecto regulador de la saciedad mediado tanto por mecanismos centrales (bloqueo del neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con Agouti, estimulación de melanocortina y de transcriptasa relacionada con cocaína-anfetamina y modulación de señales dopaminérgicas) (116,117), como por mecanismos periféricos (inhibición de la grelina, activación del GLP-1R de neuronas aferentes del nervio vago, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y múltiples mecanismos adicionales), e induciendo pérdida ponderal (118–120).

El retraso en el vaciamiento gástrico inducido por la administración central de GPL-1 puede estar mediado por el factor liberador de corticotropina (CRF) y por vías simpáticas periféricas (121).

- Efectos neuroprotectores.

La activación del GLP-1R comporta una respuesta citoprotectora favoreciendo la regeneración, la proliferación, el crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis (122).

Aunque aún no se dispone de evidencias en seres humanos, los modelos experimentales demuestran un efecto protector de los aGLP-1R en la disfunción cognitiva inducida por hiperglucemia o por administración de lipopolisacáridos, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el modelo animal de corea de Huntington y en el modelo isquémico.

En humanos el GLP-1 regula el equilibrio de la glucosa cerebral, y este papel puede ser neuroprotector. Durante la hiperglucemia, se secreta GLP-1 desde el intestino al torrente sanguíneo y quizás también se produzca en el cerebro. La acción periférica GLP-1 disminuye la glucosa en la sangre, lo que limita el transporte de glucosa a través de la barrera sangre-cerebro. Además, GLP-1 puede reducir la absorción de glucosa a través de la barrera hematoencefálica incluso en situaciones de normoglucemia. Estas acciones para reducir la glucemia y limitar las

fluctuaciones de glucosa durante la hiperglucemia en el cerebro, puede jugar un importante papel neuroprotector (123).

En lo que respecta a la neuropatía diabética, la exendina-4 y el GLP-1 (7-37) inducen el crecimiento de neuritas y mejoran la repercusión clínica de la neuropatía diabética periférica en un modelo experimental de diabetes con ratas tratadas con estreptozotocina (124).

- Regulación autonómica de la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

Los aGLP-1R, excepto lixisenatida, ejercen un efecto estimulador de la frecuencia cardiaca que puede deberse a la activación del tono simpático o a la inhibición del sistema parasimpático (125). El tratamiento con aGLP-1R produce descensos moderados de las cifras de presión arterial, especialmente sistólica, asociados a la reducción ponderal y otras acciones como el efecto vasodilatador y estimulador de la natriuresis a través de la estimulación de la secreción de péptido natriurético auricular.

- Papel del CNS en el metabolismo periférico de la glucosa.

Se ha demostrado que las neuronas hipotalámicas pueden influir en el metabolismo periférico de la glucosa a través del sistema nervioso autónomo modulando tanto la secreción de insulina como la producción de glucosa. Sandoval et al. demostraron que la administración central de GLP-1 en el tercer ventrículo cerebral aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa. También encontraron que la administración de GLP-1 directamente en el núcleo arqueado (pero no el núcleo paraventricular) del hipotálamo redujo la PHG y no tuvo efecto sobre la ingesta de alimentos. Sin embargo, la ingesta de alimentos se redujo significativamente después de la inyección de GLP-1 en el núcleo paraventricular (126).

- Efectos sobre el perfil lipídico.

Los aGLP-1R inducen un perfil lipídico favorable, ya que reducen la concentración plasmática de TGs, ácidos grasos y c-LDL. Los efectos sobre el c-HDL son menos importantes, y tienden al incremento. Además, se ha demostrado un efecto atenuador de la hiperlipidemia postprandial en lo que respecta a la excursión de TGs y de apolipoproteína B-48 y lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) (127).

- Efecto antiinflamatorio.

Los aGLP-1R ejercen un efecto antiinflamatorio a distintos niveles. En pacientes con DM2 tratados durante 12 semanas, se comprueba una reducción de radicales libres, TNF α , interleucina-6, amiloide A, proteína quimioatrayente de monocitos y metaloproteinasa. Inhiben el estrés oxidativo inducido por el TNF en células endoteliales y ejercen un efecto antiapoptótico a dicho nivel (128). También se han demostrado efectos reductores de las moléculas de adhesión y de otros factores de riesgo cardiovascular, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y el péptido natriurético tipo B, y participan en la inhibición del receptor de productos de glicosilación avanzada (129). Este efecto puede tener mucha importancia en la reducción de la inflamación de bajo grado y secundariamente en fenómenos como la arteriosclerosis y la esteatosis hepática, la psoriasis y efectos de protección renal.

- Efecto antiaterogénico de GLP-1.

GLP-1 genera un efecto antiaterogénico en modelos experimentales como el ratón knockout para apolipoproteína E, en el que previene el desarrollo de lesiones arterioscleróticas o previene el progreso de las ya establecidas mediante la estabilización de las placas. Son varios los mecanismos implicados: la reducción de la acumulación de monocitos y macrófagos en la pared arterial, y de metaloproteinasas en las placas de ateroma, así como la disminución de la formación de células espumosas, de la expresión de moléculas de adhesión y de la proliferación de células musculares lisas. La estimulación de la secreción de adiponectina por la vía de la PKA en los adipocitos puede, constituir un mecanismo adicional que contribuya a un efecto insulinosensibilizador y antiaterogénico.

Las evidencias que indican la traducción de estos efectos en pacientes con diabetes son prácticamente inexistentes. No obstante, se ha demostrado una reducción significativa del grosor de la íntima-media carotídea tras el tratamiento con liraglutida durante 8 meses, no relacionado con la mejoría del control glucémico o del perfil lipídico. Así pues, las numerosas evidencias a favor de un efecto antiinflamatorio y antiarteriosclerótico inducido por GLP-1 son contundentes, pero provienen fundamentalmente de modelos experimentales (131).

- Otros efectos.
 - Efecto sobre la disfunción endotelial.

La infusión de GLP-1 nativo mejora la disfunción endotelial, lo que parece mediado por un aumento de la producción de ON (130). Asimismo, se ha descrito un efecto inhibitor sobre la expresión de endotelina-1, de reconocido efecto vasoconstrictor.

- Efectos sobre la esteatosis hepática.

Los aGLP-1R reducen la esteatosis hepática tanto en modelos experimentales de ratón ob/ob como en seres humanos, un fenómeno no necesariamente mediado por la reducción ponderal (132). La reducción de la grasa intrahepática puede relacionarse con la disminución en los factores implicados en la lipogénesis. El efecto hepatoprotector de GLP-1, estudiado en hepatocitos humanos tratados con diferentes ácidos grasos, parece estar mediado por la inhibición del estrés oxidativo y la activación de fenómenos de autofagia (133).

- Efectos de protección renal.

El tratamiento con GLP-1 en ratones ejerce un efecto natriurético, ya que inhibe su reabsorción tubular, e induce un aumento del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal. En humanos sanos, la infusión de GLP-1 es capaz de inhibir la reabsorción tubular de sodio, pero sin modificar de forma significativa el filtrado o el flujo renal. También se ha comprobado un efecto reductor del 19% en la concentración plasmática de angiotensina II, cuya fisiopatología y significado continúan sin aclarar. Con liraglutide se ha descrito un efecto reductor de la albuminuria y del estrés oxidativo en ratas tratadas con estreptozotocina. Los efectos antiinflamatorios del GLP-1 pueden participar en un potencial efecto protector del desarrollo de nefropatía diabética mediado por la inhibición de la expansión mesangial, la albuminuria y el estrés oxidativo renal (134).

- Efectos en el hueso.

Los ratones knock-out del GLP-1R presentan osteopenia, aumento de la actividad osteoclástica y fragilidad ósea. Algunos datos sugieren un efecto osteogénico del GLP-1 posiblemente mediado por la inhibición de esclerostina (135).

- Efectos sobre pulmón.

Algunos resultados experimentales otorgan al GLP-1 un papel promotor de la síntesis de surfactante pulmonar, siendo su administración eficaz para mejorar la función respiratoria en un

modelo de ratón con enfermedad pulmonar obstructiva, aunque el mecanismo no parece mediado por el efecto antiinflamatorio (136).

- Efectos sobre piel.

Se han comunicado efectos beneficiosos del tratamiento con exenatida y liraglutida en pacientes con psoriasis que se asocian a la reducción ponderal y al mejor control glucémico, y también a la disminución de la secreción de citoquinas proinflamatorias y a cambios favorables de las células T natural killer (137).

2.1.1.5. Acciones de GLP-2.

Tanto GLP-2 (1-33) como su metabolito GLP-2 (3-33) son detectados en ayunas en el plasma de ratas y humanos. GLP-2 (3-33) actúa como un agonista débil para el GLP-2R en concentraciones farmacológicas, pero también es capaz de actuar como un antagonista competitivo del GLP-2R en roedores. Sin embargo, el mecanismo por el que GLP-2 (3-33) actúa como un antagonista específico del GLP-2R aún no ha sido definido.

Actualmente, GLP-2 es reconocido como una hormona que influye específicamente en múltiples funciones en el tracto gastrointestinal. A diferencia de GLP-1, GLP-2 no es considerado una incretina, debido a su limitado efecto sobre la insulina, la homeostasis de la glucosa y el glucagón (138). Los principales efectos biológicos de GLP-2 están relacionados con la regulación de la absorción de energía y el mantenimiento de la morfología de la mucosa, y con la función y la integridad del intestino. Sin embargo, es importante señalar que este péptido realiza diferentes acciones en diferentes especies.

- Efectos intestinotróficos.

GLP-2 aumenta el crecimiento intestinal induciendo la proliferación de células de la cripta y la inhibición de la apoptosis, lo que resulta en la expansión de las vellosidades en altura. GLP-2 actúa a través de IGF-I intestinal para inducir este efecto, sin embargo los mecanismos mediante los cuales GLP-2 afecta al epitelio de una manera dependiente de IGF-I no se han explicado completamente. Estudios en miofibroblastos subepiteliales del intestino de ratas sugieren que la vía fosfatidilinositol 3 quinasa/Akt puede estar implicada en los efectos intestinotróficos de GLP-2 mediados por IGF-I. La administración exógena de GLP-2 tiene efectos tróficos en el intestino delgado y, en menor medida en colon (139). Es necesaria la administración sostenida de GLP-2 para la adaptación intestinal, y los beneficios se pierden cuando esta administración se suspende.

GLP-2 endógeno también desempeña un papel en el crecimiento intestinal adaptativo que se produce en roedores en respuesta a la realimentación oral después de un período de privación de nutrientes, y este efecto es más evidente en situaciones patológicas (140).

- Efectos en la integridad de la mucosa.

GLP-2 mantiene la integridad de la mucosa mejorando la función de la barrera intestinal y disminuyendo la permeabilidad epitelial transcelular y paracelular. GLP-2 mejora la función de barrera en modelos experimentales de alergia a alimentos, estrés o diabetes, reduciendo la absorción de antígeno, la respuesta secretora y el número de células inflamatorias. Además, el GLP-2 actúa en estados fisiopatológicos como agente antiinflamatorio, reduciendo la producción de citoquinas inflamatorias en la mucosa intestinal, probablemente mediado por la actividad de VIP producido por el sistema nervioso entérico (141).

- Absorción de energía.

GLP-2 aumenta la absorción luminal de nutrientes, incluyendo azúcares y lípidos, mediante el aumento de la actividad y la expresión de transportadores de nutrientes, y mejorando la expresión de diferentes enzimas implicadas en la digestión. El mayor beneficio clínico es el aumento en la absorción de líquidos y electrolitos. GLP-2 también aumenta el flujo sanguíneo mesentérico, proporcionando otro mecanismo diferente para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes. Además inhibe la hipersecreción de ácido gástrico y la secreción intestinal de cloro (142).

- La motilidad gástrica.

GLP-2 reduce la motilidad antral y el tono del fundus gástrico en modelos animales, permitiendo un aumento de la capacidad gástrica. El efecto de GLP-2 sobre la motilidad gastrointestinal en humanos sigue siendo controvertido. Hay estudios que concluyen una influencia nula en el vaciado gástrico mientras que otros estudios hablan de un enlentecimiento del mismo (143,144). Las discrepancias en los resultados pueden deberse a las diferencias metodológicas utilizadas para evaluar el vaciado gástrico o debido al tipo de comida administrada. Estos efectos de GLP-2 indican que podría influir en el comportamiento alimentario, aunque el efecto en la saciedad es mucho más potente con GLP-1.

GLP-2 inhibe el tránsito intestinal de ratones in vivo e in vitro, reduciendo las contracciones espontáneas o colinérgicas del intestino delgado y grueso. La modulación peptídica de la motilidad

gastrointestinal puede ser debida a mecanismos del SNC, pero la implicación del sistema nervioso entérico también se ha demostrado en estudios in vitro (145).

- Efectos sobre el sistema nervioso central.

Se han realizado pocos estudios para dilucidar el papel de GLP-2 en el SNC, y hay un desconocimiento parcial de la neurobiología de los péptidos derivados de preproglucagón. Se desconoce si los GLP-2R se encuentran expresados en el cerebro de especies no roedora, y las funciones derivadas de la activación de GLP-2R a nivel cerebral, si existieran, no están aclaradas.

La administración intraventricular de GLP-2 reduce la ingesta de alimentos en roedores, lo que sugiere un papel de GLP-2 en la regulación del comportamiento de la ingesta. Esta respuesta de saciedad a GLP-2 parecía depender en parte del GLP-1R a nivel central, pues el bloqueo farmacológico de estos receptores suprime anorexia inducida por GLP-2. Por el contrario, los estudios en ratones han señalado que el bloqueo de estos receptores aumenta la anorexia inducida por GLP-2. Se requieren nuevos estudios para dilucidar el papel de los receptores centrales de GLP-2 en la regulación del apetito. Los estudios realizados hasta el momento en humanos no han demostrado disminución de la ingesta de alimentos tras la administración periférica de GLP-2, aunque datos recientes demuestran que la administración intraperitoneal de GLP-2 en ratones reduce la ingesta de alimentos sugiriendo el papel de GLP-2 en la regulación del comportamiento alimentario (146).

Pocos estudios apoyan que la activación de GLP-2R pueda jugar un papel citoprotector a nivel neuronal. Específicamente se ha demostrado que GLP-2 reduce la muerte celular inducida por glutamato en cultivo de células del hipocampo, mejora la supervivencia de neuronas entéricas en ratas, y estimula la proliferación de astrocitos en ratas. Se han observado en ratones efectos antidepressivos mediados por monoaminas, pero aún no ha sido confirmado.

2.1.2. Polipéptido inhibidor gástrico.

2.1.2.1. Molécula de GIP.

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido predominantemente en las células K duodenales y en el intestino delgado proximal, aunque también se ha localizado en el sistema nervioso central donde puede desempeñar un papel en el control de la supervivencia celular. El principal estímulo para la secreción de GIP es la ingesta de nutrientes. Los niveles circulantes de GIP son bajos en ayunas y comienzan a elevarse 10-15 minutos después de la ingesta de comida,

llegando a niveles máximos de 150-300 pmol/l (dependiendo del tamaño de la comida y de su composición), y volviendo a niveles basales después de unos 180 minutos (70). GIP es un excelente sustrato para la enzima DPP-4, que convierte al GIP (1-42) en GIP inactivo (3-42) pocos minutos después de su secreción en la célula K (147).

2.1.2.2. Acciones de GIP.

- Papel en la homeostasis de la glucosa.

Al igual que el GLP-1, GIP estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa a través de la activación de receptores específicos acoplados a proteínas G y expresados directamente en las células β . GIP estimula la adenilato ciclasa aumentando la formación de AMPc, que a su vez activa la PKA y EPAC. Otros mecanismos similares a los mediados por GLP-1, deben estar implicados en la secreción de insulina. Sin embargo, los mecanismos precisos por los que GIP y GLP-1 estimulan la secreción de insulina solo cuando los niveles de glucosa en plasma son elevados siguen sin estar claros, ya que tanto la producción de AMPc como la activación de los circuitos de señalización posteriores son independientes de glucosa (147). GIP ha demostrado un papel predominante en la regulación del aclaramiento de glucosa postprandial en experimentos animales, pero en contraste con los estudios de GLP-1, GIP endógeno no parece ser importante para el control glucémico en ayunas (148). Con independencia de la dosis usada, GIP no tiene ningún efecto sobre el apetito, y de manera dosis-dependiente reduce el incremento postprandial de glucosa aumentando la liberación de insulina, aunque se han descrito otros mecanismo mediados por el efecto anabólico de GIP aumentando la captación de glucosa directamente en hígado y en otros tejidos periféricos, e inhibiendo la salida hepática de glucosa. A diferencia de GLP-1, GIP aumenta los niveles de glucagón y no retrasa el vaciado gástrico en humanos, sino que tiene un efecto nulo o incluso puede acelerarlo, e inhibe la motilidad intestinal disminuyendo la absorción de glucosa a través de una vía regulada por la somatostatina (149).

- Efecto en la célula β .

GIP ejerce acciones proliferativas y antiapoptóticas sobre las células β de los islotes pancreáticos. Las acciones pro-supervivencia del GIP se asocian con una reducción de la activación de caspasa-3 y son dependientes de la vía MAP quinasa. Por otra parte, una infusión de 2 semanas de GIP también regula a la baja a Bax (molécula proapoptótica) y aumenta la expresión de Bcl-2 (molécula antiapoptótica) en las células β pancreáticas de ratas ZDF (150).

- Efecto en el metabolismo lipídico.

La ingesta grasa es un importante estímulo para la secreción de GIP en humanos, y cada vez hay más evidencias que apoyan el papel fisiológico de GIP para promover el almacenamiento de grasa. Hay dos vías por las que GIP actúa sobre el metabolismo de los adipocitos: directamente a través de la interacción con los receptores de GIP en el adipocito y por medio de la estimulación de la secreción de insulina.

Estudios *in vitro* muestran que, en ausencia de insulina, GIP estimula la hidrólisis de TGs en el adipocito a través de la activación de PKA, y probablemente nutra las células β durante el ayuno mediante la liberación de AGL del adipocito a la circulación (151).

Estudios en animales sugieren que el almacenamiento de TGs mediado por GIP puede ser un componente importante de la eliminación postprandial de nutrientes. Así, en presencia de insulina, GIP aumenta la actividad de la enzima LPL en adipocitos del tejido subcutáneo humano (152) responsable de la hidrólisis de TGs de los quilomicrones circulantes, lipoproteínas ricas en TGs y las lipoproteínas de muy baja densidad, lo que resulta en la absorción de AGL y monoacilglicerol por los adipocitos promoviendo la lipogénesis. Por tanto, GIP actúa sobre el almacenamiento de grasa en los adipocitos, haciendo coincidir la absorción AGL en el tejido adiposo con el aumento de TGs en la circulación.

Se ha investigado si GIP, solo y en combinación con insulina, afecta al aclaramiento plasmático postprandial de triacilglicerol y de AGL después de la infusión de lípidos en humanos sanos. Por sí solo, GIP no tiene ningún efecto sobre el aclaramiento plasmático postprandial de TGs, pero en combinación con insulina disminuye las concentraciones de AGL en plasma, probablemente como resultado del aumento de la reesterificación de AGL en el adipocito (153). GIP también juega un papel importante en la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros en presencia de insulina.

Como resultado de las interacciones entre la señalización de GIP, insulina y adipoquinas, resulta difícil definir las vías involucradas en la lipogénesis mediada por GIP. La expresión génica de la LPL humana es estimulada por la activación de PKB mediada por GIP, lo que resulta en una regulación a la baja de la fosforilación de las proteínas quinasas AMPK y LKB1, y el aumento de la translocación de TORC2 (coactivador transcripcional regulado por CREB 2) en el núcleo. (154).

La mayoría de los estudios *in vitro* han demostrado los efectos de la GIP en la adipogénesis y la lipogénesis a través de un sinergismo con insulina. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que

GIP puede influir en la sensibilidad a la insulina de los adipocitos, y estar directamente involucrado en el metabolismo lipídico y posiblemente en el desarrollo de la obesidad (155).

Aunque en humanos no se ha descrito una relación directa entre obesidad y GIP, parece que los niveles de GIP y la ingesta grasa están íntimamente relacionados. Después de 3-7 meses de dieta en niños obesos, los niveles basales y postprandiales de GIP se redujeron significativamente en comparación con los niveles antes de la restricción dietética. Además, la secreción postprandial de GIP en pacientes obesos está aumentada en comparación con individuos sanos (156). Varios estudios han demostrado que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica mediante técnica de derivación gástrica en Y de Roux, además de perder peso y mejorar la tolerancia a la glucosa, presentan una disminución de las concentraciones plasmáticas de GIP, lo que sugiere que la exclusión quirúrgica del sitio de síntesis y secreción de GIP confiere beneficios de pérdida ponderal y mejoras en la tolerancia a la glucosa (157). Sin embargo, otros estudios no han encontrado cambios o han detectado aumento de los niveles de GIP con esta técnica.

- Efecto en el hueso.

Los marcadores de resorción ósea disminuyen en el periodo postprandial, lo que sugiere que los factores gastrointestinales pueden desempeñar un papel en este efecto. Los receptores de GIP están presentes en las células óseas, incluidas osteoblastos y osteocitos, en el hueso normal de ratas y humanos, y en líneas células similares a osteoblastos. La ausencia del GIPR en ratones GIPR knockout induce reducción de la masa ósea, aumento de la degradación de hueso y reducción del recambio óseo, lo que implica un papel importante y novedoso para GIP en la regulación del remodelado óseo. La importancia de estos hallazgos en seres humanos no es clara. La administración aguda de GIP no alteró los marcadores de remodelado óseo en humanos, y no se conoce si la aplicación crónica de GIP modularía este recambio (158).

- Efecto en el sistema nervioso central y periférico.

La expresión de GIP se ha demostrado en el hipocampo de roedores, y la expresión de su receptor en varias regiones del cerebro. A nivel de SNC, GIP puede desempeñar un papel regulador en la proliferación de células neurales, y modificar su comportamiento. La administración exógena de GIP a ratas induce la proliferación de células progenitoras del hipocampo. Por el contrario, los ratones GIPR - tienen un número reducido de nuevas células en proliferación a nivel de hipocampo. Los ratones transgénicos que sobreexpresan el GIPR presentan mayor coordinación sensorio-motriz y mayor memoria en comparación con los ratones normales (159).

GIP también puede ejercer acciones en el sistema nervioso periférico. Tanto GIP como su receptor se han detectado en los nervios periféricos, ganglios de la raíz del nervio ciático y en secciones de médula espinal, sugiriendo el papel de GIP/GIPR en el desarrollo de la regeneración axonal. Además, se aprecia un aumento de la transcripción del ARNm de GIP y de su receptor en médula espinal después de una lesión por aplastamiento del nervio periférico. La regeneración espontánea del nervio tras la lesión se encuentra alterada en ratones GIPR - (160).

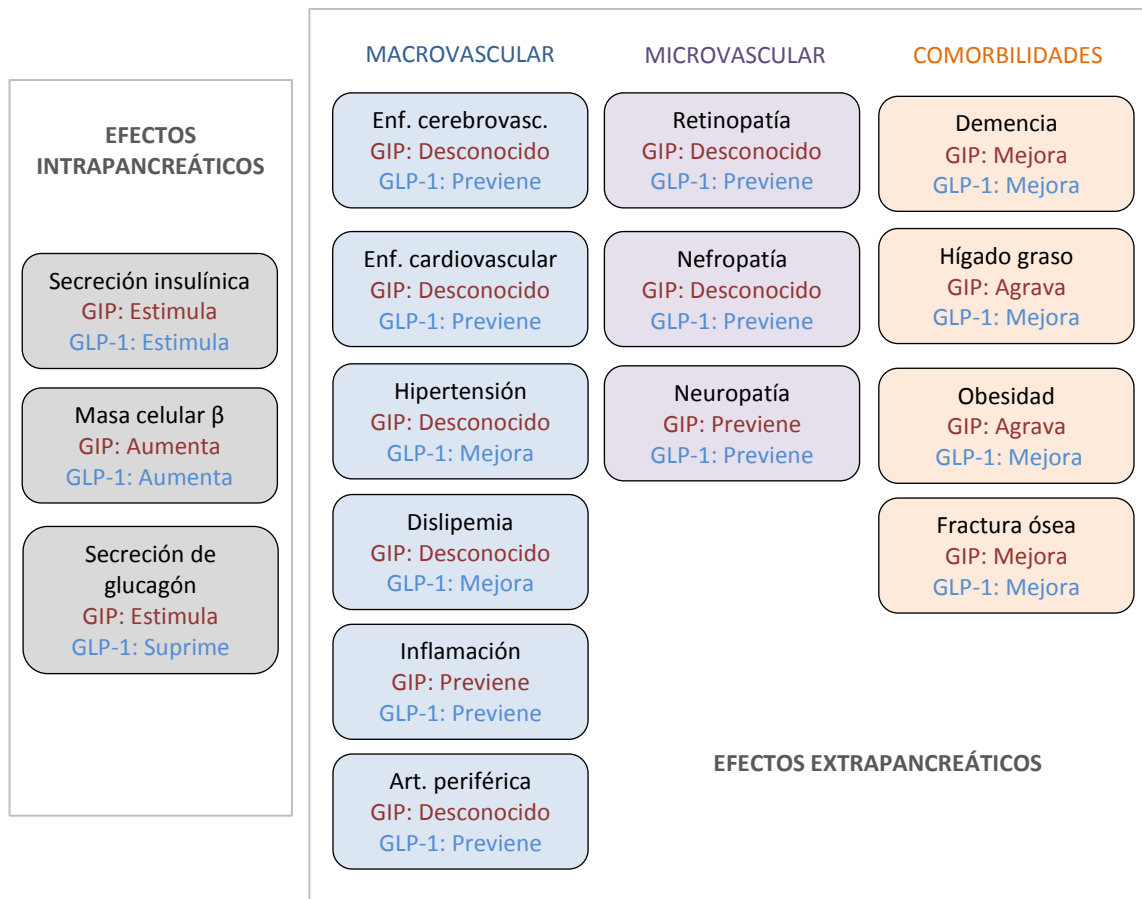


Figura 3. Efectos de GIP (Polipéptido inhibidor gástrico) y GLP-1 (Péptido 1 similar al glucagón).

2.1.3. Otras hormonas gastrointestinales que afectan a saciedad.

El SNC (núcleo paraventricular y núcleo arqueado del hipotálamo) recibe señales desde el tracto gastrointestinal y desde el adipocito, desempeñando un papel fundamental en el balance energético corporal. La sensación de hambre y saciedad están reguladas en el SNC por una serie de hormonas que componen el eje cerebro-intestino. Grelina es la principal, la única que estimula el apetito y sus niveles aumentan con el ayuno, mientras que las hormonas que estimulan la

saciedad, como el polipéptido pancreático (PP), el péptido YY (PYY), oxintomodulina (OXM), colecistoquinina (CCK) y péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) son liberados durante la ingesta.

2.1.3.1. Grelina.

La grelina es producida en las células endocrinas X/A del fundus gástrico y es la única hormona gastrointestinal que estimula el apetito. Es reconocida como una hormona iniciadora de ingesta. Sus niveles se incrementan después del ayuno nocturno, hasta duplicarse inmediatamente antes de la comida y disminuir a sus valores más bajos 1 hora después de cada ingesta (161). La disminución postprandial de los niveles de grelina depende del valor calórico y de la composición de la comida: la disminución es inferior después de una comida rica en grasa en comparación con comidas basadas en proteínas y carbohidratos (162). Los niveles de grelina responden compensado el exceso/déficit de energía: se observan niveles bajos en la obesidad y altos en la anorexia. En los individuos obesos se observan los descensos postprandiales de grelina más bajos en relación a los niveles basales (163). Grelina estimula la ingesta de alimentos a través del nervio vago, el tronco cerebral y el núcleo arqueado del hipotálamo.

Grelina es acilada en la posición 3 en su forma activa, y esta grelina acilada puede pasar la barrera hematoencefálica uniéndose a un receptor que estimula la secreción de hormona del crecimiento. En el SNC, grelina estimula la producción hipotalámica de NPY y la proteína Agouti influyendo en proteínas desacoplamiento mitocondrial (UCP2) (164). La neutralización de la grelina acilada reduce la ingesta de alimentos y conduce a la pérdida de peso en ratones obesos (165). En animales de experimentación, la administración de grelina a largo plazo conduce al aumento de peso, resultado de la hiperfagia y del aumento de la expresión de enzimas que promueven la acumulación de grasa en el adipocito (166).

2.1.3.2. Colecistoquinina.

La colecistoquinina fue la primera hormona gastrointestinal relacionada con un efecto supresor del hambre. Se produce principalmente en las células L del duodeno y del intestino delgado en respuesta a la ingesta, estimulando la secreción pancreática hormonal, la secreción de bilis e inhibiendo el vaciado gástrico. El aumento de CCK en sangre se observa aproximadamente 15 minutos después del inicio de la ingesta. Su uso terapéutico está restringido debido a su corta vida media, de 1-2 minutos, y su administración 15 minutos antes de la comida no reduce la cantidad de la ingesta de alimentos.

Hay varias formas bioactivas de CCK (CCK-8, CCK-22, CCK-33 y CCK-58). CCK-33 es la forma encontrada predominante en plasma e intestino (167). CCK se distribuye ampliamente en el SNC, incluyendo el núcleo dorsomedial y la eminencia media del hipotálamo.

Se conocen dos tipos de receptores de CCK, CCKA y CCKB. CCKA juega un papel más importante en la regulación de la ingesta de alimentos y se expresa en páncreas, neuronas aferentes y eferentes del nervio vago, núcleo del tracto solitario, área postrema y en el núcleo dorsomedial del hipotálamo, regiones clave para la regulación de la ingesta de alimentos. Las ratas que carecen de expresión CCKA presentan alta ingesta de alimentos, obesidad e hiperglucemia. Sin embargo, estudios en ratones knockout no confirman efectos a largo plazo en el peso corporal.

La vagotomía gástrica o abdominal suprime el efecto de saciedad inducido por la administración periférica de CCK-8, lo que indica que los receptores CCKA del nervio vago pueden jugar un papel crucial en la regulación de la ingesta de alimentos (168). La administración periférica de CCK en humanos disminuye, de forma dosis dependiente, la ingesta de alimentos mediante la reducción de la duración de la comida y la cantidad de alimento ingerido. La administración central de CCK también disminuye la ingesta de alimentos, y el efecto se potencia por la administración concomitante de leptina. Ambas probablemente desempeñen un papel importante en la regulación del peso a largo plazo (169).

Los estudios para el uso terapéutico de CCK en la obesidad muestran que la infusión intermitente de CCK durante 6 días reduce el tamaño de la comida en un 44%, pero aumenta la frecuencia de comidas un 162% o más, con efecto nulo en el peso corporal, produciéndose además un desarrollo rápido de tolerancia (170).

En individuos delgados el aumento en los niveles postprandiales de CCK son altos y precoces lo que puede producir la aparición temprana de saciedad, mientras que en los individuos obesos los niveles de CCK postprandiales permanecen altos durante más tiempo (171). Estos niveles también pueden ser dependientes de la composición de la comida y del sexo, observándose niveles más altos en mujeres y después de las comidas ricas en grasas (172).

2.1.3.3. Péptido YY.

El péptido YY es una proteína de 36 aminoácidos con estructura similar a NPY, producido en las células L gastrointestinales, principalmente en colon y recto. Su nombre deriva de dos moléculas de tirosina (Y) en la parte inicial y terminal del péptido. El fragmento del PYY (3-36) es una forma activa y se detecta principalmente en la circulación periférica.

El papel fisiológico del PYY se asocia con la señal de "finalización" de comida. Los niveles del PYY son bajos después de un ayuno nocturno alcanzando su valor máximo dos horas después de iniciarse la ingesta, y decrece gradualmente a las seis horas de haber alcanzado su nivel máximo. Actúa principalmente a través del receptor Y2 en las neuronas productoras de NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo.

El péptido YY muestra propiedades saciantes. Estudios previos describen bajos niveles del PYY en pacientes obesos. La administración periférica del PYY en humanos reduce más del 30% el valor calórico de una comida consumida dos horas después de la infusión del PYY, y un 33% la cantidad de comida consumida en 24 horas. El pico postprandial del PYY depende más del valor calórico y de la composición de la comida alimentos (173).

2.1.3.4. Polipéptido pancreático.

El polipéptido pancreático (PP) es un péptido secretado por las células PP en los islotes de Langerhans y, en cantidades más pequeñas, por las células del colon y del recto. Actúa a través de los receptores Y, particularmente Y4 e Y5. No pasa a través de la barrera hematoencefálica, pero actúa en SNC a través de la activación del receptor Y5 en el área postrema del tallo cerebral (donde la barrera hematoencefálica está ausente).

Aunque la estimulación de la ingesta usando agonistas de los receptores Y5 fue menor en ratones knockout Y5 -/-, se mantuvo inalterada en un modelo de señalización Y5 limitado. Los niveles del PP en ayunas son bajos, pero aumentan en estado postprandiales y se correlacionan con el valor calórico de la comida. También se ha observado que el PP reduce el vaciado gástrico. Estudios animales muestran que los efectos del PP sobre la regulación de la ingesta dependen de la localización del receptor activado, y pueden ser diferentes dependiendo del sitio de administración de la hormona. La administración periférica reduce la ingesta de alimentos en un 11%, incluso en un 22% (el efecto dura hasta 24 horas), mientras que la estimulación directa del receptor del SNC (administración intraventricular del PP) aumenta el consumo de alimentos (174).

2.1.3.5. Oxintomodulina.

El nombre 'oxintomodulina' deriva de su función para modular las glándulas gástricas oxínticas productoras de ácido clorhídrico. Es secretada por las células L de forma paralela a la producción de GLP-1 dependiendo del valor calórico de la comida ingerida, y tiene influencia en el receptor de GLP-1 localizado en el núcleo arcuato del hipotálamo. La OXM, que tiene una afinidad por el receptor de GLP-1 50 veces menor que el propio GLP-1, también muestra efectos independientes

de la estimulación del receptor, aunque un receptor específico de la OXM no se ha identificado hasta ahora.

La OXM también se inactiva por la enzima DPP-4 y muestra un efecto incretina, así como propiedades protectoras de la célula β . En individuos sanos reduce el apetito y la cantidad de alimento ingerido un 19%, y en obesos reduce el peso corporal en 2,3 kg en 4 semanas aumentando del gasto energético un 9,4%. Los efectos de supresión del apetito de la OXM se deben en parte a una inhibición de la secreción de grelina de hasta un 44% tras la infusión intravenosa de OXM. Tras la administración de OXM y de PYY (3-36) en personas obesas, se observó una reducción en la ingesta de alimentos del 43%, lo que indica un efecto aditivo de ambas hormonas (174).

2.2. Fisiopatología del sistema incretínico y DM2.

La DM2 se caracteriza por un déficit en la masa de células β , una secreción alterada de insulina en respuesta a diversos estímulos, y por un grado variable de RI (15).

De forma específica, en relación con la función de la célula β , se ha descrito (175) una reducción significativa del efecto incretina en pacientes con DM2, es decir, la reducción de la secreción de insulina postprandial mediada por hormonas intestinales. Mientras que las dos hormonas incretinas, GIP y GLP-1 son responsables del 50-70% de la respuesta insulínica postprandial en individuos sanos, su contribución a la respuesta de insulina tras la ingesta oral de glucosa puede equivaler a un 20-30 % en los pacientes con DM2 (175). Este deterioro podría deberse a la alteración en la secreción de ambas hormonas incretinas (deficiencia de la hormona) y/o a una acción insulínica defectuosa de las mismas (resistencia a la hormona). Todavía hoy existe gran controversia, y las razones que subyacen a este deterioro del efecto incretina en la DM2 no han sido completamente explicadas.

2.2.1. Reducción de la secreción incretina.

2.2.1.1. Secreción GIP y DM2.

La secreción de GIP en pacientes con DM2 ha sido estudiada en profundidad, aunque con resultados realmente discordantes, ya que se han descrito niveles plasmáticos bajos, normales y elevados de GIP (64). Sin embargo, la mayoría de estos estudios parecen apoyar que los defectos en la secreción de GIP no son una característica típica de la DM2.

Inicialmente, los métodos utilizados para la determinación de GIP eran inespecíficos y mostraron una mayor secreción de GIP en pacientes diabéticos, generando la idea de que la secreción de GIP basal y tras estímulo con SOG y comida mixta era mayor en pacientes con DM2 en comparación con los sujetos control no diabéticos (176). Solo en dos estudios que usaron métodos específicos de detección de GIP total [GIP (1-42) intacto y GIP N-terminal escindido (3-42)], se observó un aumento significativo de la liberación GIP tras estímulo, y los pacientes de estos estudios se caracterizaron por ser diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico y con buen control metabólico (177,178).

Muchos factores han sido previamente asociados positivamente con la respuesta de GIP, incluyendo el IMC (179), sexo femenino (180), y el tratamiento con metformina (181). Los niveles de HbA1c parecen asociarse negativamente con las respuestas secretoras de GIP.

El estudio de Romero et al. (178) mostró mayores respuestas de GIP en pacientes con DM2 caracterizados por ser más jóvenes y con mayor IMC, que las encontradas en otros estudios. El IMC se presenta como un predictor positivo de la respuesta de GIP (176). Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico no se puede descartar que ésta asociación funcione a la inversa, de manera que niveles elevados de GIP resulten en un aumento del IMC tal vez mediado por las propiedades adipogénicas de GIP, dando un papel potencialmente importante al aumento de los niveles de GIP en el desarrollo de la obesidad y la RI (182).

Se han descrito respuestas mayores de GIP en pacientes diabéticos menores de 60 años y respuestas inferiores en pacientes diabéticos ancianos en comparación con sujetos sanos (176). Está bien establecido que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa, RI y DM2. Algunos estudios han abordado cómo podría afectar el envejecimiento de manera diferente a la secreción de GIP en personas con y sin DM2, pero no hay conclusiones definitivas (183). Varios mecanismos podrían explicar estos resultados. En primer lugar, la actividad defectuosa del sistema nervioso autónomo presente en la neuropatía diabética y en las últimas etapas de la diabetes (184), o el vaciado gástrico lento observado en algunos pacientes de edad avanzada y con diabetes de larga evolución (185), que probablemente se correlacionen mejor con la duración de la enfermedad que con la edad de los pacientes. En segundo lugar, se podría plantear si el patrón de respuesta de GIP puede cambiar a lo largo del desarrollo de la diabetes, observándose mayores respuestas en pacientes jóvenes con corta duración de la diabetes y menores respuestas (por agotamiento de la célula K) en pacientes ancianos que hayan compensado la disfunción progresiva de la célula β , tal vez en parte por el aumento de la secreción de GIP, en un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, los datos

actuales no nos permiten determinar si la secreción de GIP difiere en las primeras etapas o en las últimas etapas de la DM2.

En general, puede concluirse que los pacientes con DM2 presentan respuestas conservadas de GIP tras SOG y comida mixta en comparación con los sujetos control no diabéticos, y que la edad temprana, el IMC alto y los niveles bajos de HbA1c parecen afectar positivamente a la respuesta de GIP en estos pacientes. Por lo tanto, el factor determinante en la pérdida del efecto incretina que caracteriza a los pacientes con DM2 no sería el defecto de la secreción de GIP sino el deterioro de su efecto (176).

2.2.1.2. Secreción GLP-1 y DM2.

Los datos actuales no apoyan la idea de que exista una menor secreción de GLP-1 en los pacientes con DM2. No está claro si la reducción de la respuesta de GLP-1 demostrada en algunos ensayos es secundaria a las características metabólicas de la población estudiada o si representa una variación aleatoria (69,186). En estos artículos (los primeros en usar ensayo específico de GLP-1), se observó una respuesta plana tras el test de comida en mayores (> 50 años), pacientes obesos, con tiempo prolongado en la evolución de la diabetes (> 49 meses) y con HbA1c (> 8%) y glucemias plasmáticas en ayunas relativamente altas (69,156,180). Los estudios que investigan pacientes con DM2 de reciente diagnóstico y niveles de HbA1c relativamente bajas, a menudo encuentran respuestas plasmáticas de GLP-1 normales durante la SOG (187,188), el test de comida (189) o ambos (70). Además, algunos estudios han demostrado un aumento de la respuesta de GLP-1 después de la SOG (82,190) o del test de comida líquida (178,191) en pacientes bien controlados (HbA1c < 7%) con una duración relativamente corta de la diabetes (< 48 meses). De hecho, Theodorakis et al. (82) demostraron un aumento de los niveles plasmáticos de GLP-1 entre los 20 y 80 minutos después de una SOG con 75 g, lo que apoya la idea de una respuesta de GLP-1 inducidas por comida o por SOG normal o incluso superior en las primeras etapas de la DM2. También se han observado respuestas reducidas de GLP-1 tras SOG en pacientes masculinos con DM2 y obesidad severa (IMC > 35 kg/m²). Se ha descrito una asociación negativa entre las respuestas de GLP-1 y el IMC en algunos estudios, que encuentran una secreción reducida de GLP-1 en pacientes con DM2 (179).

Teniendo en cuenta esta variedad de resultados, podría plantearse que el perfil de secreción de GLP-1 cambiara durante la progresión de la DM2. Al igual que ocurre con el estado de hiperinsulinismo asociado a la RI en las primeras etapas de la DM2 (seguido de una hiposecreción de insulina en etapas posteriores), cabe plantear la hipótesis de que en las primeras etapas de la

diabetes exista una secreción compensatoria de GLP-1 por la células L, seguida del 'agotamiento' de la misma cuando la enfermedad progresa y el control glucémico se deteriora, como sugieren los experimentos animales in vitro (192). No obstante, la idea de que el agotamiento de la célula L forma parte de la historia natural de la DM2 puede parecer especulativa.

Por otro lado, el momento en el que se producen las alteraciones en las concentraciones de GLP-1 (2-4 horas después de la ingesta de alimentos) no coincide con los defectos típicos en la liberación de insulina inducida por la comida (30-60 minutos tras la ingesta), por lo que el deterioro en la secreción de GLP-1 no podría explicar la pérdida de actividad incretina en pacientes con DM2 (193).

Se ha tratado de buscar una explicación que justifique la diversidad en las respuestas de GLP-1 encontradas en los pacientes con DM2. Al comparar las respuestas de los niveles de GLP-1 según el estímulo usado en los diferentes estudios, se comprueba un aumento de los niveles de GLP-1 después de una SOG de 50 g. y un test de comida líquida en pacientes con DM2, mientras que se observa una reducción de las respuestas de GLP-1 después de una prueba de comida sólida. Estas diferencias podrían ser debidas, al menos en parte, a las variaciones en la absorción de los nutrientes presentes en los pacientes con DM2. De hecho, el retraso del vaciado gástrico en las comidas sólidas, un aspecto observado con frecuencia en la neuropatía autonómica en pacientes diabéticos de larga evolución (194), puede aumentar la absorción en el intestino proximal, provocando una disminución de la llegada de alimentos al intestino distal donde las células L son más numerosas. Por el contrario, el vaciado gástrico de los alimentos líquidos es anormalmente rápido en el inicio de la DM2 (195).

Es posible que los cambios en el nivel de glucemia tengan un impacto en la respuesta individual de GIP y GLP-1 tras la ingesta de alimentos. En esta línea, se encontraron concentraciones postprandiales de GIP y GLP-1 significativamente más bajas durante las condiciones de clamp hiperglucémico en comparación con la situación de euglucemia, probablemente impulsadas por un retraso en el vaciado gástrico inducido por glucosa (196). Por tanto, puede plantearse que las elevaciones agudas en los niveles circulantes de glucosa puedan, en parte, mitigar la respuesta incretina postprandial. Sin embargo, no está completamente claro si la hiperglucemia crónica también tiene un impacto negativo en los niveles de GLP-1.

Otra explicación puede derivar de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad. De hecho, la metformina (197) y los secuestradores de ácidos biliares, han demostrado aumentar la secreción de GLP-1. Por tanto, el cambio durante los últimos 20 años en

el uso de fármacos hipoglucemiantes y los diferentes períodos de lavado pre-estudio podrían, sesgar los resultados en favor de una mayor o menor secreción de GLP-1 en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con estos fármacos.

Por otro lado, el método usado en la determinación de GLP-1 no ha sido uniforme en todos los estudios, usándose para ello desde ensayos no específicos que pueden reaccionar de forma cruzada con restos de proglucagón, hasta ensayos específicos que determinan GLP-1 total por RIA (asociando o no la extracción de plasma con etanol para eliminar la interferencia de sustancias no específicas), y por último ensayos que miden solo los niveles de GLP-1 intacto. Como resultado, los niveles plasmáticos de GLP-1 pueden variar considerablemente con los diferentes ensayos. De acuerdo con esto, un estudio reciente de todos los ensayos disponibles de GLP-1 total mostró que en muestras idénticas de pacientes con DM2, algunos ensayos medían los niveles más altos mientras que otros medían los niveles más bajos (198). Los estudios que evalúan la secreción de GLP-1 usando ensayos de la molécula intacta a menudo se ven comprometidos por lecturas que están por debajo del límite inferior de detección y pueden producir resultados contradictorios debido a las altas variaciones inter-ensayo (198). Además, los cambios en las concentraciones de GLP-1 intacto después de pequeñas comidas o de SOG con dosis bajas, son a menudo indetectable (156). Por el contrario, las concentraciones plasmáticas de GLP-1 total incluyen la hormona intacta, y el metabolito primario inactivo [GLP-1 (9-36)], que se elimina lentamente de la sangre haciendo que estos niveles sean mejores indicadores de una respuesta secretora integral.

En general, los pacientes con DM2 no presentan reducciones en las respuestas de GLP-1 total en plasma durante los test de sobrecarga oral de glucosa o de comida líquida. Sin embargo, el deterioro del control glucémico (HbA1c alta) parece asociarse negativamente con las respuestas plasmáticas de GLP-1 (199). Cambios en la secreción de GLP-1 pueden ocurrir bajo condiciones diferentes, pero una reducción general de la liberación de GLP-1 no explica el efecto incretina reducida en la DM2 (193).

2.2.2. Reducción del efecto incretina.

La secreción relativamente normal de GIP y GLP-1 contrasta con su actividad disminuida en pacientes con DM2. En el caso de GIP, se ha descrito de manera uniforme en todos los estudios un marcado deterioro de la actividad insulínica tras su administración a pacientes con DM2 (81,200–202). Así, durante las condiciones de clamp hiperglucémico, la infusión intravenosa de GIP en pacientes con DM2 provocada solo el 46% de la respuesta insulínica encontrada en controles sanos (81) y esta falta de eficacia no puede ser compensada a pesar del aumento a dosis

suprafisiológicas. Curiosamente, la pérdida de actividad GIP parece más pronunciado durante su infusión continua que tras la administración intravenosa en bolo (201). Además, la pérdida de la actividad hipoglucemiante de GIP en la DM2 puede estar en parte relacionada con su capacidad para estimular la liberación de glucagón (203), contrarrestando su acción hipoglucemiante residual.

Nauck et al. (81) demostraron en un grupo de pacientes con DM2 leve y bajo clamp ligeramente hiperglucémico, que dosis suprafisiológicas de GIP tuvieron poco efecto sobre la secreción de insulina, mientras que la infusión de GLP-1 a concentraciones discretamente suprafisiológicas llegó a normalizar esta respuesta. En un estudio posterior, Kjems et al. (204) infundieron a pacientes sanos y a pacientes con DM2 leve una combinación de GLP-1 y glucosa en dosis crecientes, y encontraron que GLP-1 aumenta de forma importante la sensibilidad de la célula β a la glucosa, llegando a restaurar esta sensibilidad a valores normales incluso con dosis bajas de GLP-1. Sin embargo, la relación dosis-respuesta para este efecto de GLP-1 se vio afectada significativamente en los sujetos con DM2. Højberg et al. (205) infundieron GLP-1 y GIP hasta alcanzar niveles postprandiales fisiológicos durante un clamp hiperglucémico de 15 mmol/L, y en sujetos sanos dio como resultado un aumento espectacular en la secreción de insulina, mientras que en pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados las mismas infusiones no tuvieron efectos significativos sobre la secreción de insulina. Vilsbøll et al. (202) investigaron los efectos de dosis suprafisiológicas de GIP y GLP-1 en pacientes diabéticos y sujetos sanos bajo condiciones de clamp hiperglucémico a 15 mmol/L, concluyendo que mientras que GIP no tenía prácticamente ningún efecto sobre la secreción de insulina en los pacientes diabéticos, GLP-1 normalizaba por completo la capacidad de respuesta de la célula β a la glucosa.

Por tanto, en pacientes con DM2 la reducción del efecto incretina está claramente relacionado con la incapacidad de las incretinas para aumentar la secreción de insulina tras la ingesta de glucosa o comida mixta, parcialmente con GLP-1 y completamente con GIP.

Cabe destacar la pérdida del efecto insulínico de GIP en la DM2 a pesar de la actividad de GLP-1 relativamente bien conservada debido a que ambas incretinas son estructuralmente iguales, se liberan en condiciones casi idénticas, y comparten vías de señalización similares dentro de la célula β . Sin embargo, esto no excluye alteraciones en la función o expresión cuantitativa del GIPR en pacientes con DM2. La idea de una reducción en la expresión de los receptores de GIP en pacientes con DM2 se expuso en 1997, pero hasta ahora no hay datos disponibles en islotes de humanos con y sin DM2. Sin embargo, estudios experimentales han apoyado este concepto. Lynn et al. encontraron reducción del ARNm del GIPR y de los niveles de la proteína en los islotes de

ratas Vancouver obesas y diabéticas, lo que sugiere una alteración de la expresión del receptor en respuesta a la hiperglucemia. Experimentos posteriores mostraron una regulación a la baja de los receptores de GIP en una línea de células β transfectadas (INS-células). Xu et al. encontraron niveles reducidos de RNAm de GIP en ratas hiperglucémicas tras una pancreatectomía parcial (90%). Sin embargo, en el mismo estudio la expresión del receptor de GLP-1 estaba regulada de forma similar por la hiperglucemia, lo que parece incompatible con los hallazgos clínicos de la eficacia de GIP y GLP-1 en pacientes con DM2. También se ha descrito en líneas celulares transfectadas con el GIPR una desensibilización del receptor en respuesta a concentraciones de GIP crónicamente elevados. Sin embargo, las elevaciones en las concentraciones plasmáticas de GIP no son un hallazgo típico en la mayoría de los pacientes con DM2, por lo que es menos probable que este mecanismo contribuya al deterioro de la eficacia GIP en estos pacientes (193).

El mecanismo molecular que subyace a la marcada diferencia en la eficacia insulínica entre GIP y GLP-1 en pacientes con DM2 es desconocido y posiblemente se deba a un mecanismo de acción adicional aún sin explorar. Los estudios de inyecciones en bolo de GIP y GLP-1 muestran respuestas de insulina a corto plazo, pero en pacientes con DM2 la respuesta tardía a GIP está reducida en el mismo grado que la respuesta a GLP-1 en comparación con sujetos sanos, lo que sugiere que en la DM2 no es la expresión del GIPR la que está disminuida, sino los mecanismos postreceptor asociados y sobre todo en la fase tardía de secreción insulínica. Aaboe et al. investigaron en las células β la posibilidad de que la alteración en la regulación de los canales de K sensibles a ATP pudiera ser responsable de la respuesta alterada a GIP en pacientes con DM2, como sugieren los estudios en ratones con deleciones en la subunidad de los canales K-ATP, y fueron capaces de demostrar respuestas mejoradas a GIP en presencia de sulfonilureas de forma aguda (que causan el cierre del canal K-ATP), pero con respuestas todavía anormales en comparación con los controles. GIP y GLP-1 ejercen su acción mediante la unión a receptores acoplados a proteína G en la célula β , la activación de la adenilato ciclasa y la generación de AMPc posterior. Además, la activación de la enzima fosfoinositol-3 quinasa ha sido descrita para GIP y GLP-1. Sin embargo, estudios recientes sugieren una regulación al alza del sustrato del receptor de insulina 2 (IRS-2) a través de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico activado por GLP-1. Éste y otros mecanismos aún no explorados, pueden contribuir a la eficacia desigual de GIP y GLP-1 en pacientes con DM2 (206).

2.2.2.1. Reducción del efecto incretina primario o secundario.

Una línea de investigación sugiere que el deterioro del efecto incretina no solo está presente en la DM2, sino también en los pacientes obesos sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Según esto, las incretinas podrían proporcionar un nexo de unión fisiopatológico entre la obesidad y la DM2. Hay evidencias de que el efecto incretina reducido y la hiperglucagonemia basal detectables en personas obesas que todavía tienen tolerancia normal a la glucosa, constituyen los primeros pasos en la fisiopatología de la DM2 (207). El desarrollo gradual de la DM2 en individuos obesos puede iniciarse por cambios sutiles en la célula β secundarios a la RI y la lipotoxicidad. Según esta hipótesis, estos cambios disminuyen la acción insulínica de GLP-1 y GIP induciendo un discreto aumento de la glucemia que causaría daños mayores en las células β como resultado de la glucotoxicidad y lipotoxicidad, llevando eventualmente a la intolerancia a la glucosa y, en última instancia, la DM2.

A pesar de que la obesidad y la DM2 han sido identificadas como predictores independientes y aditivos del deterioro del efecto incretina (179), la secuencia causa-efecto sigue siendo desconocida. El hecho de que la disfunción incretínica esté también presente en la obesidad, y la obesidad a menudo preceda a la DM2, sugiere que la disfunción incretina también puede preceder a DM2.

Sin embargo, varias líneas apoyan que la pérdida del efecto incretina es secundario al desarrollo de la diabetes en lugar de tratarse de un defecto primario determinado genéticamente. Los estudios iniciales por Meier et al. (200) sugerían que el efecto de GIP estaba afectado en familiares de primer grado de pacientes con DM2, pero una investigación posterior mostró que estas personas tenían una reducción similar de la secreción de insulina inducida por glucosa, lo que indicaba que la respuesta reducida era secundaria a un deterioro más general de la secreción de insulina en lugar de un defecto específico de GIP (193). En otros estudios de familiares de primer grado, el efecto incretina y las respuestas secretoras de GIP y GLP-1 fueron normales (84).

Las mujeres con antecedentes de DMG representan otro grupo de alto riesgo para desarrollar DM2, y se caracterizan principalmente por RI en lugar de la disfunción de la célula β . No hubo diferencias en la secreción de insulina tras la administración por infusión continua de GIP durante un clamp hiperglucémico, o como bolo intravenoso en estado de ayuno entre mujeres con antecedentes de DMG y sujetos control. Del mismo modo, los niveles de GLP-1 y GIP tras la ingesta oral de glucosa fueron normales en las mujeres con antecedentes de DMG (208). Los resultados en familiares de primer grado de pacientes con DM2 y en las mujeres con antecedentes de DMG parecían desmentir la hipótesis de la pérdida de actividad de GIP/GLP-1 en pacientes con DM2 por un defecto primario que predispone al desarrollo de la enfermedad (64). Por el contrario, la pérdida de actividad incretina parece coincidir con otras anomalías metabólicas presentes en la DM2. Así, los pacientes con diabetes secundaria a pancreatitis crónica exhiben una pérdida casi

completa del efecto incretina (187), mientras que los pacientes con un grado similar de pancreatitis (a juzgar por las pruebas de imagen y la función pancreática) pero con tolerancia normal a la glucosa, tiene un efecto incretina normal). La pérdida de la eficacia insulínica de GIP secundaria al desarrollo de la diabetes cuadra con pérdidas de eficacia similares observadas en pacientes con diabetes secundaria a pancreatitis crónica, diabetes monogénicas (MODY 3) y diabetes tipo 1 (con función celular β conservada) y en pacientes con LADA (209).

Si consideramos que el deterioro del efecto incretina en pacientes con DM2 sea secundario a la hiperglucemia, cabría esperar que la normalización de la hiperglucemia restableciera el efecto insulínico. Højberg et. demostraron una mejoría significativa de la secreción de insulina en respuesta a GIP y GLP-1 tras la reducción de los niveles de glucemia por el tratamiento insulínico intensivo (205), mientras que no se encontraron efectos en la secreción postprandial de ambas hormonas tras la ingesta de comida (210). Sin embargo, no se observó una recuperación completa de la actividad GIP similar a la encontrada en sujetos sanos (205). Además, las mejoras observadas en la secreción de insulina no eran específicas de las acciones de GIP, sino que también afectaron al efecto insulínico de GLP-1 (210). Estudios previos han demostrado que la reducción de la hiperglucemia en pacientes con DM2 también puede conducir a mejoras marcadas de la secreción de insulina en respuesta a glucosa intravenosa y a otros secretagogos, probablemente mediada por el mecanismo de reposo de la célula β (211).

2.2.2.2. Reducción del efecto incretina por defecto específico o como parte de la disfunción de la célula β .

Se desconoce si el deterioro del efecto incretina en pacientes con DM2 es un defecto específico o forma parte de una disfunción global de la célula β secundaria al aumento de la demanda para la secreción de insulina.

En términos de estimulación de la célula β , la carga oral de glucosa representa el estímulo más potente, ya que combina los efectos insulínicos de la glucosa circulante, las hormonas incretinas GIP y GLP-1, así como efectos menores de los nervios vagos aferentes (212). En contraste, el efecto insulínico de la infusión intravenosa de glucosa se limita a los efectos estimulantes directos de glucosa. Teniendo en cuenta la limitación en la capacidad secretora máxima de la célula β en pacientes con DM2 (213), es obvio que la respuesta insulínica a un estímulo más potente estará relativamente más deteriorada que a la de un secretagogo débil. Es decir, se esperaría que la diferencia en la respuesta insulínica provocada por un secretagogo potente y un secretagogo débil, se redujera con la disminución de la función de la célula β . Según

esto, la reducción del efecto incretina en pacientes con DM2 puede reflejar simplemente la disminución de la capacidad secretora máxima de la célula β en estos pacientes, más que un problema específico en la secreción o acción de la incretina. Esta idea se ve reafirmada por la reducción del efecto incretina observado en pacientes con otros tipos de diabetes (187), y por el hecho de que este efecto puede ser restaurado a través del trasplante de páncreas en pacientes con diabetes tipo 1 (214).

Sin embargo, el deterioro de la función incretina puede observarse incluso sin cambios en función de la célula β . Y por otro lado, aunque se ha demostrado que la glucosa intravenosa provoca la máxima capacidad secretora de la célula β usando clamp hiperglucémicos, otros experimentos han indicado que la combinación de glucosa intravenosa con glucagón o arginina estimulan la secreción de insulina significativamente más que la glucosa sola e independientemente de la situación del metabolismo hidrocarbonado (213). Está demostrado que se puede observar una reducción en el sensor y en la respuesta de la célula β a la glucosa intravenosa durante el desarrollo de la DM2, mientras que la respuesta a estímulos no glucídicos está mucho mejor conservada (215). Por otro lado, aunque la infusión de dosis suprafisiológicas de GIP fueron incapaces de mejorar la secreción de insulina en pacientes con DM2 (hallazgo compatible con el supuesto de que se alcanzó la capacidad máxima de secreción), la infusión de dosis farmacológicas de GLP-1 se asociaron con gran aumento de la secreción de insulina, incluso superior a los niveles observados en sujetos sanos que recibieron el mismo clamp hiperglucémico, demostrando que en estas personas la capacidad de secreción de la célula β no fue estimulada al máximo por la glucosa intravenosa (202). Resultados similares se encontraron en pacientes con una reducción de la capacidad secretora de insulina causada por diabetes secundaria a pancreatitis (209). Por tanto, podría también plantearse que la pérdida del efecto incretina en estos pacientes solo puede explicarse por una pérdida específica de la actividad insulínica de las hormonas incretinas a niveles fisiológicos.

2.2.2.3. Cuándo pierden los pacientes con DM2 el efecto incretina.

Puesto que parece que la pérdida del efecto incretina es secundaria al desarrollo de la diabetes, es importante determinar si la RI, el defecto en la función de la célula β , o la intolerancia a la glucosa están asociados con el deterioro de dicho efecto.

En un estudio en el que se induce RI a través de la inactividad física, el aumento de la ingesta y el uso de corticoides orales en individuos jóvenes sanos y sin historia familiar de diabetes, se observó una reducción del efecto incretina de 72 ± 5 a 43 ± 6 % mientras que el índice disposición (secreción

de insulina relacionada con la sensibilidad insulínica) durante la administración de glucosa intravenosa se mantuvo sin cambios tras la intervención. Es decir, estos individuos sanos eran capaces de compensar completamente el deterioro de la sensibilidad a la insulina aumentando la secreción de la misma cuando se administraba glucosa intravenosa, pero eran incapaces de regular positivamente su capacidad para manejar la glucosa por vía oral (216). En otro estudio se indujo RI a pacientes sanos y a familiares de primer grado de pacientes con DM2 con objeto de que la RI inducida generara intolerancia a la glucosa en aproximadamente la mitad de los sujetos. Los individuos que solo desarrollaron RI, tuvieron una reducción significativa del efecto incretina de 71 ± 3 a $58\pm 5\%$, mientras que la función de las células β fue completamente normal. En el grupo que desarrolló intolerancia a la glucosa, el efecto incretina disminuyó de 67 ± 5 a $32\pm 8\%$ (similar al efecto en individuos con DM2 manifiesta), pero esto fue acompañado por un deterioro claro en la función de células β (217).

Los datos en relación a la alteración en la secreción de las hormonas incretinas en sujetos con intolerancia oral a la glucosa son contradictorios. Se han descrito respuestas normales de GLP-1 en algunos sujetos con intolerancia a la glucosa (70,218), mientras que en otros se identificó un deterioro de dicha respuesta. Sin embargo, un análisis posterior concluyó que las reducciones podrían explicarse en gran medida por las diferencias en el IMC y/o en la sensibilidad a la insulina (69,219). En términos de acción incretina y en sujetos con trastorno de la tolerancia a la glucosa, se encontró una reducción del efecto insulínico de GLP-1 (220), y por tanto de un deterioro del efecto incretina (219).

Globalmente, estos estudios indican que el deterioro del efecto incretina es un signo muy precoz de la alteración del metabolismo hidrocarbonado que puede observarse incluso antes de que sean evidentes otros signos de disfunción celular β , pero que se agrava aún más cuando la función de la célula se deteriora. Este resultado plantea la duda de si el deterioro del efecto incretina podría observarse en lo que representa el primer paso hacia la intolerancia a la glucosa: la obesidad.

Diversos estudios sugieren que el efecto incretina está alterado en la obesidad. Knop et al. encontraron que los sujetos obesos con tolerancia normal a la glucosa mostraron un efecto incretina significativamente reducido en comparación con los sujetos delgados sanos (41% vs. 53% en base a la concentración de insulina; 17% vs. 32% en base a péptido C; y 18% vs. 34% en base a la tasa de secreción de insulina) (207). Un estudio de pacientes IMC entre 20 y 61 kg/m², la mitad de los cuales tenían tolerancia normal a la glucosa, mostró que el efecto incretina se correlaciona inversamente con el IMC, y que la obesidad y la tolerancia a la glucosa influyen de manera independiente en este efecto (179).

Los estudios sugieren que la reducción del efecto incretina en individuos obesos puede ser el resultado de niveles alterados de las hormonas incretinas y/o de la reducción de su potencia insulínica. No se han encontrado conclusiones definitivas en relación a los niveles de GLP-1 en la obesidad. Algunos estudios demuestran una reducción en los niveles postprandiales de GLP-1 en sujetos obesos en comparación con sujetos delgados (69,179,221,222). De hecho, en los dos estudios principales se encontró que la secreción postprandial de GLP-1 era inversamente proporcional al IMC (69,179). Sin embargo, otros estudios no han encontrado ninguna diferencia entre individuos obesos y delgados (156,207).

La causa de la reducción de los niveles de GLP-1 en la obesidad no se ha determinado de forma concluyente. Algunos datos sugieren que la secreción de GLP-1 puede estar reducida porque en la obesidad se altera la capacidad de respuesta de las células L a los carbohidratos (223). Este deterioro podría ser debido a la inhibición de la secreción de GLP-1 por AGL circulantes (224); Sin embargo, los niveles de AGL en ayunas no se correlacionan con la magnitud de la respuesta de GLP-1 (69).

Otra alternativa para la disminución del efecto incretina en obesos puede ser la reducción en la potencia insulínica de GLP-1. En el estudio descrito anteriormente, Knop et al. observaron que los grupos que mostraron un efecto incretina reducida no presentaban una reducción en la secreción de hormonas incretinas, y concluyeron que la reducción del efecto incretina fue secundario a la disminución de la capacidad de las células β para responder a las incretinas, probablemente a través de un defecto de detección (207). Esto podría ser el resultado de la RI y lipotoxicidad de las células β causadas por la obesidad, y puede representar un paso muy precoz en la fisiopatología de la DM2, aunque actualmente no se conoce en qué momento se deteriora la acción de la hormona incretina durante el desarrollo de la obesidad.

Se ha descrito un aumento en la secreción de GLP-1 tras la pérdida de peso (media de 19 kg) (221), lo que apoya la idea de que el deterioro en los niveles de GLP-1 es secundario a la obesidad. Sin embargo, otros estudios no han encontrado ninguna diferencia en los niveles de GLP-1 tras la pérdida ponderal inducida por la dieta (225). Curiosamente, la secreción postprandial de GLP-1 se incrementa en pacientes obesos tras un by-pass gástrico en Y de Roux. El aumento de GLP-1 es a menudo evidente antes de pérdidas de peso significativas, y se cree que es debido al tránsito alterado de los nutrientes a través del intestino (226).

Recientemente un estudio ha demostrado una asociación inversa entre algunos de los componentes de SM como la circunferencia abdominal, la presión arterial sistólica, y el colesterol

total y c-LDL, con los niveles basales de GLP-1, de manera que los pacientes obesos con SM tuvieron niveles de GLP-1 significativamente inferiores que aquellos sin SM. Los niveles de GLP-1 se mantuvieron como un factor preventivo del desarrollo de SM. No obstante los autores concluyen que partiendo de la asociación de niveles bajos de GLP-1 con una mayor incidencia de SM, se necesitarían más estudios para dilucidar los niveles y el papel de GLP-1 en la fisiopatología del SM en diferentes grupos de pacientes (227,228).

2.2.2.4. Efecto incretina y variantes genéticas.

Se han identificado varios genes de riesgo para la DM2. Todas las variantes identificadas son frecuentes y tienen un impacto débil en el fenotipo, pero la mayoría parece influir potencialmente en la función de la célula β pancreática. Los polimorfismos TCF7L2 tienen una mayor contribución para el desarrollo de la DM2 en comparación con otros marcadores genéticos. Las variantes rs7903146 y rs12255372 de TCF7L2 están asociadas con un efecto incretina reducido a pesar de la secreción normal de GIP y GLP-1 (55). En estudios de islotes in vitro, la presencia del gen TCF7L2 resultó en una disminución de la proliferación de células β y de la secreción de insulina, y en un aumento de la apoptosis celular β combinada con una expresión reducida de receptores de GLP-1 y GIP. TCF7L2 codifica un factor de transcripción implicado en la señalización de Wnt, importante en el desarrollo y la supervivencia de la célula β pancreática. Por tanto, las variantes de TCF7L2 podrían ser la base de la pérdida del efecto incretina, sin embargo, el efecto de las diferentes variantes es débil, y se necesitaría el análisis de la capacidad de respuesta de las células β a las hormonas incretinas, por lo que la importancia del sistema de TCF7L2 ha tenido poco impacto clínico.

Estudios anteriores no habían logrado establecer una asociación entre la DM2 y los polimorfismos del GIPR. Con posterioridad, la variante rs10423928 del receptor GIP ha demostrado asociarse con un discreto aumento de las concentraciones de glucosa a los 120 minutos y un efecto incretina reducida. La variante del GIPR también se ha asociado con la DM2. El polimorfismo rs10010131 del gen del síndrome de Wolfram 1 (WFS1) se ha asociado con DM2 y con un deterioro en la secreción de insulina durante la infusión de GLP-1, y la variante rs151290 en KCNQ1 se ha asociado con cambios en la secreción de insulina y con el aumento de la secreción de GIP y GLP-1. Variantes en THADA se han asociado con una disminución en la secreción de insulina durante el tratamiento con GLP-1, mientras que las variantes en el gen MTNR1B estaban asociadas con respuestas insulínicas reducidas tras la estimulación con GLP-1 pero también para otros estímulos como la glucosa intravenosa, lo que indica un defecto global de la célula β .

Por tanto, las variantes genéticas pueden influir en el efecto incretina y posiblemente también en la capacidad de respuesta de algunos pacientes a la terapia basada en incretina. Sin embargo, los estudios también demuestran que las variantes más comunes tienen un bajo impacto en estos parámetros, y actualmente no puede darse una clara explicación genética para la pérdida del efecto incretina (206).

2.2.3. Papel de las incretinas en la regulación de la secreción de glucagón.

Dado que en los pacientes con DM2 hay una hiperglucagonemia de ayuno, así como una respuesta exagerada del glucagón a la ingesta de comida (48), y puesto que es probable que la hiperglucagonemia contribuya a la hiperglucemia en estos pacientes (52,53), el efecto inhibitorio de GLP-1 sobre la secreción de glucagón (64) puede ser clínicamente tan importante como los efectos insulíntrópicos del GLP-1. En efecto, en los pacientes con DM1 sin reserva pancreática, el GLP-1 es capaz de disminuir la concentración plasmática de glucosa en ayunas, presumiblemente como consecuencia de una reducción de las concentraciones plasmáticas de glucagón (229).

El mecanismo de la inhibición de la secreción de glucagón inducido por el GLP-1 no está completamente dilucidado. Se piensa que elevaciones locales de los niveles de insulina alrededor de las células α del islote pancreático podrían inhibir la secreción de glucagón de una manera paracrina, pero el efecto inhibitorio conservado y pronunciado del GLP-1 en pacientes con DM1 (sin función residual de células β) sugeriría que también deben participar otros mecanismos. Del mismo modo, el GLP-1 inhibe de manera potente la secreción de glucagón en páncreas de ratas aislados y perfundidos con bajas concentraciones de glucosa y con una secreción de insulina indetectable (230). El GLP-1 estimula la secreción pancreática de somatostatina, que a su vez podría inhibir la secreción de glucagón de una manera paracrina, como se evidencia por la capacidad de los anticuerpos anti-somatostatina y de los antagonistas del receptor de la somatostatina-2 para abolir el efecto inhibitorio del GLP-1 (231)(87). La discusión respecto a si existen receptores de GLP-1 en las células α pancreáticas, parece haberse cerrado tras el estudio de Tornehave et al, en el que los autores descartan su existencia fuera de las células β pancreáticas (87). Respecto a la presencia del receptor de GLP-1 en las células δ productoras de somatostatina, la discusión sigue abierta (232).

El efecto inhibitorio del GLP-1 en la secreción de glucagón en vivo solo se observa con niveles de glucosa en ayunas normales o por encima de estos. En estudios con clamp hipoglucémico en humanos, el efecto inhibitorio del GLP-1 desaparece cuando los niveles de glucosa están justo por debajo de los niveles normales en ayunas (233).

3. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

3.1. Definición.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como «una hiperglucemia de severidad variable, diagnosticada por primera vez durante el embarazo, cualquiera que sea su etiología, antigüedad y evolución posterior». (OMS e IDF; 2006)

Esta definición incluye diferentes situaciones: la eventualidad de una diabetes previa no conocida y descubierta durante la gestación, o bien la que aparece por primera vez en el curso de ésta. Esta segunda posibilidad es la más frecuente y se traduce en una insuficiente respuesta pancreática incapaz de compensar la RI que se produce durante el embarazo. Además, recientemente la American Diabetes Association (ADA) ha definido la «diabetes manifiesta no gestacional para aquellas mujeres con diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) en la primera consulta prenatal» (probablemente DM2 previa no conocida) (234).

3.2. Implicaciones e importancia del tratamiento de la DMG.

La DMG es un importante factor de riesgo gineco-obstétrico. Por un lado tiene importantes efectos sobre el feto, incluyendo macrosomía fetal (peso al nacer >4000g.), aumento de la adiposidad neonatal, distocias del hombro y posibilidad de malformaciones fetales (235,236). Además, la presencia de DMG conlleva efectos sobre la madre, tales como un aumento en el número de cesáreas, hipertensión gestacional y aumento hasta en siete veces el riesgo de padecer DM2 en el futuro (237,238).

Aunque existe cierta controversia acerca de su eficacia, varios estudios confirman que la tasa de complicaciones perinatales graves es significativamente menor en las mujeres que reciben tratamiento para la DMG. Los resultados de una revisión sistemática (239) indican que los recién nacidos de mujeres que reciben tratamiento para disminuir la concentración de glucosa en sangre (dieta, automonitorización de la glucosa en sangre, metformina, o insulina) parecen tener menor riesgo de desarrollar complicaciones perinatales, tales como distocia del hombro, preeclampsia o recién nacidos grandes para la edad gestacional. Esta revisión confirma lo que ya había apuntado previamente el estudio ACHOIS y otros autores (240). Además, este tipo de intervenciones también reducen las complicaciones maternas, como la aparición de trastornos hipertensivos durante el embarazo (241). En relación al número de cesáreas, la evidencia no es concluyente, ya que algunos autores encuentran diferencias (241) y otros no (240).

Por otro lado, la evidencia sugiere que las intervenciones específicas iniciadas después del parto que se realizan a las mujeres diagnosticadas con DMG previenen o retrasan la aparición de diabetes mellitus posparto (242).

3.3. Epidemiología y prevalencia de la DMG.

Determinar la prevalencia de la DMG es difícil, dado que, por un lado, no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados, y por otro, los programas de cribado son diferentes en cada país. En una revisión publicada recientemente por Buckley (2012) (243), dos terceras partes de los estudios estimaban una prevalencia de DMG entre el 2% y el 6% de los embarazos, con estudios alcanzando una prevalencia superior al 22% (ver ilustración 1). La prevalencia es consistentemente más baja en los países nórdicos (< 4%) y más elevada en los países del área mediterránea (>6%), como ya apuntaban estudios anteriores (244). De modo similar, en un reciente estudio multicéntrico que evaluó la prevalencia de la DMG en un total de 173 países, se obtuvieron estimaciones de prevalencia de la DMG que oscilaban entre el 1 y el 28% (245).

Por otro lado, varios autores coinciden en afirmar que paralelamente a la creciente prevalencia de DM2 en la población general, la DMG también va en aumento (246).

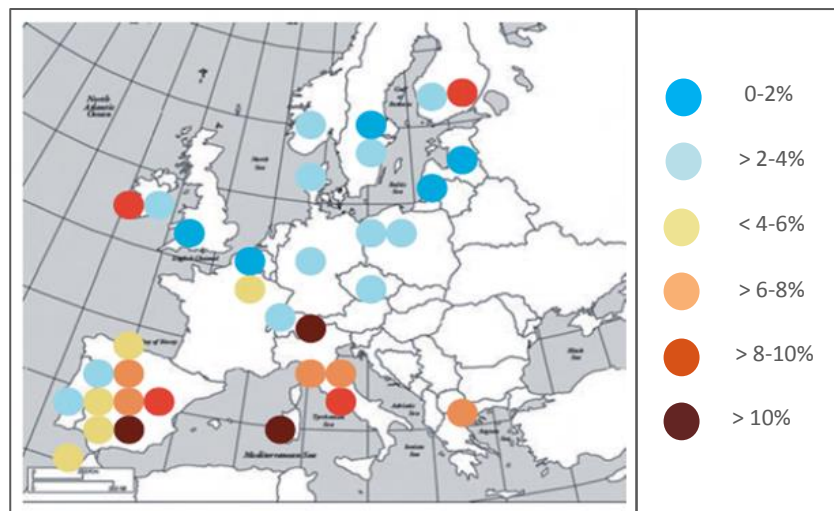


Figura 4. Prevalencia de la DMG en Europa [Buckley *et al.* 2012 (243)].

En España, el Estudio Multicéntrico Español diseñado para conocer el impacto potencial de la aplicación de los criterios de C&C, confirmó la alta prevalencia de DMG (8,8%) según los criterios «clásicos» del National Diabetes Data Group (NDDG), que aumentaría aún más (11,6%), con la

aplicación de los criterios C&C (15). Con la aplicación de los criterios HAPO en nuestro medio, la prevalencia esperada es más alta que la que suponía la aplicación de los criterios C&C (11,6%) y probablemente superior a la del estudio HAPO (del 16,1%, una vez excluidas las mujeres con criterios de diabetes «franca») (247).

3.4. Fisiopatología de la DMG.

En un embarazo normal, los tejidos maternos se vuelven progresivamente insensibles a la insulina. El músculo esquelético y el tejido adiposo son las principales zonas captadoras de glucosa en todo el cuerpo. En el embarazo normal, la eliminación de glucosa mediada por insulina en todo el cuerpo disminuye un 50% y la mujer debe aumentar su secreción de insulina en 200%-250% con el fin de mantener un estado euglucémico (248).

La fase anabólica inicial de la gestación estimula la lipogénesis y el depósito de grasa como preparación para crecimiento fetal, lo que condiciona un estado de RI que comienza a mitad del embarazo y aumenta de forma progresiva hasta niveles similares a los alcanzados en la DM2. Como resultado de una mayor RI, la lipólisis aumenta durante el embarazo, permitiendo el aumento del flujo de AGL al hígado que promueve la síntesis de partículas VLDL y el incremento de la concentración de triacilglicerol. Debido al descenso de la actividad de la LPL, las partículas VLDL permanecen más tiempo en el plasma permitiendo la acumulación plasmática de LDL, que se asocia al desarrollo de aterosclerosis (249). Por tanto, el embarazo constituye de forma fisiológica, un estado transitorio de RI con glucemias postprandiales elevadas, aumento de TG, c-LDL y AGL, y aceleración de la cetosis. Además, se asocia a un incremento de los niveles plasmáticos del PAI-1, TNF- α y PCR, entre otros, todos ellos marcadores de respuesta inflamatoria (250).

Basándonos en la rápida disminución de la RI que acontece tras el parto, otros factores además del incremento del tejido adiposo materno, tales como los efectos desensibilizadores de insulina por parte de productos hormonales de la placenta, parecen contribuir a la aparición de dicha RI. Además de otros factores relacionados con el embarazo y la obesidad que no están completamente esclarecidos. La plasticidad de las células β pancreáticas permite aumentar la secreción de insulina para compensar la progresiva RI durante el embarazo, posibilitando una regulación normal de la glucosa. Cuando esta producción de insulina resulta inadecuada y/o insuficiente para responder a las demandas de los tejidos, se desarrolla un estado de hiperglucemia que es lo que denominamos DMG.

La DMG se observa tanto en mujeres delgadas como en obesas. Sin embargo, se cree que la fisiopatología difiere entre estos grupos. En mujeres obesas, la fisiopatología se caracteriza

principalmente porque la RI inducida por el embarazo está amplificada por la RI ya aumentada antes del embarazo. En mujeres delgadas, parecen contribuir estos mismos factores pero un defecto en la primera fase de respuesta insulínica contribuye a una mayor amplificación del problema (251).

La glucemia materna se transfiere a través de la placenta al feto. Por lo tanto, la hiperglucemia materna induce el hiperinsulinismo fetal para contrarrestar el exceso de la transferencia placentaria de glucosa. El nivel alto de insulina en el feto estimula el crecimiento dando como resultado la macrosomía fetal (peso al nacer más de 4000 g).

La base genética de la DMG sigue siendo desconocida, con escasa información disponible sobre los genes potencialmente implicados en su desarrollo. Pocos estudios han comparado la frecuencias de alelos de genes candidatos en mujeres con y sin DMG (sin diferenciar entre fenotipos específicos de DMG), encontrando diferencias en el promotor islote-específico de la glucoquinasa (252), calpain-10 (gen asociado a DM2 en hispanos y en otros grupos étnicos) (253), receptor 1 de la sulfonilureas (254) y en el adrenoreceptor β_3 , implicado en la regulación de la composición corporal.

3.5. Factores de riesgo para el desarrollo de DMG.

Hay una serie de factores de riesgo establecidos para el desarrollo de la DMG. El estudio HAPO informó que un IMC alto antes del embarazo y a la semana 28, están estrechamente correlacionados con una mayor RI a las 28 semanas (235). Se piensa que el tejido adiposo, al igual que la placenta, es capaz de producir gran cantidad de adipoquinas diabetogénicas. Se sospecha que, especialmente la adipoquina TNF- α (también producida en la placenta), desempeña un papel importante en las vías de la RI. Esto podría ser una de las explicaciones para el elevado nivel de RI antes del embarazo observado en las mujeres obesas (255).

El origen étnico también parece jugar un papel importante. Las mujeres nativas americanas de Estados Unidos, asiáticas, hispanas y afroamericanas tienen un mayor riesgo de DMG en comparación con las mujeres blancas no hispanas (256). Además los estudios han demostrado que las mujeres procedentes de Asia tienen un alto riesgo para desarrollar DMG, y el aumento de la RI se observa con niveles de IMC mucho más bajos en comparación con las mujeres europeas. El IMC pregestacional de las mujeres asiáticas tiene una mayor influencia en la RI del embarazo que el de las mujeres caucásicas (257).

La edad materna superior a 25 años y el antecedente de DMG están fuertemente correlacionados con el desarrollo de DMG. Estos resultados coinciden con los de otros autores (258). Además, el síndrome de ovario poliquístico, la multiparidad, el embarazo gemelar y la historia familiar de diabetes son factores de riesgo bien conocidos (259).

3.6. Criterios y estrategias diagnósticas.

Aunque existe un amplio consenso acerca de la importancia de diagnosticar la DMG, todavía hay desacuerdo sobre determinados aspectos específicos como el empleo del cribado universal o selectivo, la semana de gestación adecuada para llevar a cabo el cribado, el protocolo más adecuado para la prueba y el nivel de corte para establecer el diagnóstico.

3.6.1. Cribado universal versus cribado selectivo.

Mientras que algunas organizaciones como ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), ADA (*American Diabetes Association*) (desde 2011), CDA (*Canadian Diabetes Association*), GEDE (*Grupo Español de Diabetes y Embarazo*), IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) y OMS (*Organización Mundial de la Salud*) recomiendan que el cribado se haga de modo universal a todas las mujeres gestantes (260–265). Otras como ADA (hasta 2010), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) y SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) apuntan que en mujeres sin factores de riesgo no es necesario llevar a cabo el cribado debido a la baja prevalencia de la enfermedad (266–269).

Entre los factores de riesgo para la DMG se encuentran la edad (>25 años); la obesidad (IMC ≥ 30); la hipertensión gestacional, el grupo étnico, los antecedentes de DMG en embarazos previos y los antecedentes familiares de primer grado de DM2.

3.6.2. Cuándo realizar el cribado.

Lo más habitual es llevar a cabo la prueba entre las 24 y 28 semanas de gestación, y así lo recomiendan de modo unánime organizaciones como ACOG, ADA, CDA, IADPSG, GEDE, NICE, OMS y SIGN (260,261,263–265). Por otro lado, la mayoría de los grupos recomienda que se haga una evaluación de la presencia de factores de riesgo en la primera consulta. En el caso de que existan factores de riesgo, organismos como ADA, CDA, GEDE, OMS y SIGN recomiendan llevar a cabo la prueba de cribado en el primer trimestre (1,266,267,269), que deberá repetirse a las 24-28 semanas en caso de que la primera haya sido negativa. Además, algunos grupos como CDA y GEDE

(263,264) recomiendan la repetición de la prueba en el tercer trimestre (32 semanas) en caso de que las pruebas anteriores hayan resultado negativas.

3.6.3. Tipos de pruebas y estrategias.

La prueba más aceptada y considerada como *gold standard* es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), en la que la mujer en ayunas ingiere una solución de glucosa, de concentración variable (75 o 100g. de glucosa). En base a este procedimiento, en la actualidad existen dos estrategias para llevar a cabo el diagnóstico de la DMG, en función de si se realiza en uno o en dos pasos.

- Estrategia de cribado-diagnóstico o estrategia en dos pasos.

Esta estrategia consiste en una prueba inicial de cribado que se realiza con 50 g. de glucosa oral (prueba de O'Sullivan). En el caso de que el resultado de esta sea positivo, se lleva a cabo una segunda prueba diagnóstica con 75 o 100 g. de glucosa, realizándose una, dos o tres mediciones de la glucemia (1, 2 y 3 horas después del test), además de la estimación de la glucemia basal.

Esta es la estrategia más extendida y la utilizada por ACOG, ADA, CDA, NICE y SIGN (261,263,264,269,266,267), y es también la adoptada en España por el GEDE (264).

- Estrategia de diagnóstico o estrategia en un solo paso.

La OMS establece un método de cribado y diagnóstico en un solo paso, en el cual el diagnóstico se basa en una PTOG con una sobrecarga de 75g. de glucosa tras una noche en ayunas. Las gestantes que cumplen los criterios OMS para DM o intolerancia a la glucosa se clasifican con DMG (270). Asimismo, tras la publicación del estudio HAPO (235) el grupo IADPSG ha establecido una nueva propuesta de cribado universal que se realiza también con una PTOG con 75g. de glucosa y con mediciones de la glucemia basal, a la hora y a las dos horas tras la administración (265).

3.6.4. Criterios diagnósticos.

Tal y como se recoge en la tabla 3, también existe disparidad en cuanto a los valores de corte para el diagnóstico de la DMG, dado que los mismos sustentan el diagnóstico de la enfermedad. Esta falta de consenso en las recomendaciones en relación a los criterios para el diagnóstico (O'Sullivan, NDDG, C&C) se debe fundamentalmente a que no hay evidencia clara sobre el efecto de la hiperglucemia leve materna en los resultados materno-fetales (271).

Tradicionalmente, los puntos de corte para el diagnóstico de la DMG se han establecido en base a la posibilidad de que la madre desarrolle DM2 en el futuro (272) o en los utilizados para mujeres no embarazadas (270).

Sin embargo, los criterios IADPSG basados en los resultados del estudio HAPO (273), se correlacionan con la presencia de resultados perinatales adversos, incluyendo macrosomía fetal, parto por cesárea, hipoglucemia neonatal e hiperinsulinemia fetal.

3.6.5. Estudio HAPO y criterios IADPSG para el diagnóstico de la DMG.

El diagnóstico de la DMG ha venido basándose durante décadas ya sea en criterios para predecir el riesgo de la madre de desarrollar DM2 en el futuro, o en los utilizados para mujeres no embarazadas. No obstante, la evidencia muestra que la DMG también conlleva un riesgo para el feto.

El estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) publicado en 2008 fue diseñado para determinar los puntos de corte a partir de los cuales pudiese establecer el diagnóstico de DMG, en base a resultados materno-fetales (235). Se trata de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, doble ciego llevado a cabo con 25.505 mujeres embarazadas. De acuerdo a las recomendaciones de la OMS, en este estudio se empleó una estrategia en un solo paso realizando una SOG con 75 g. de glucosa oral y con tres determinaciones analíticas (basal, 1h, 2h).

Los resultados obtenidos con los datos de 23.316 mujeres embarazadas mostraron que la relación entre la glucemia materna y los resultados perinatales es lineal y que, por lo tanto, no existe un punto de corte ideal. Se definieron las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad perinatal era 1,7 veces la de la media de la población en relación con tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C de cordón superiores al percentil 90. Los resultados reflejaron que la hiperglucemia se asocia con un peso al nacer por encima del percentil 90. También se demostró una débil asociación con el parto por cesárea y la hipoglucemia neonatal. Lo mismo sucedió con la hiperglucemia y cada uno de los resultados secundarios examinados: parto prematuro, distocia de hombros o lesiones en el parto, cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y preeclampsia.

Tabla 3. Valores de corte para el diagnóstico de la DMG.

	Carga glucosa oral	Puntos de corte			
		Basal	1 hora	2 horas	3 horas
O'Sullivan 1964	100 g.	5 mmol/l. 90 mg/dl.	9,2 mmol/l. 165 mg/dl.	8,1 mmol/l. 145 mg/dl.	6,95 mmol/l. 125 mg/dl.
NATIONAL DIABETES DATA GROUP (NDDG)* 1979	100 g.	5,8 mmol/l. 105 mg/dl.	10,6 mmol/l. 190 mg/dl.	9,2 mmol/l. 165 mg/dl.	8,1 mmol/l. 145 mg/dl.
CARPENTEN-COUSTAN CRITERIA (C&C) 1982	100 g.	5,3 mmol/l. 95 mg/dl.	10 mmol/l. 180 mg/dl.	8,6 mmol/l. 155 mg/dl.	7,8 mmol/l. 140 mg/dl.
4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus 1998	75 g.	5,3 mmol/l. 95 mg/dl.	10 mmol/l. 180 mg/dl.	8,6 mmol/l. 155 mg/dl.	- -
	100 g.	5,3 mmol/l. 95 mg/dl.	10 mmol/l. 180 mg/dl.	8,6 mmol/l. 155 mg/dl.	7,8 mmol/l. 140 mg/dl.
Organización Mundial de la Salud (OMS) 1999	75 g.	7 mmol/l. 126 mg/dl.	- -	7,8 mmol/l. 140 mg/dl.	- -
		* Además las mujeres con ITG se consideran diagnosticadas también con DMG			
5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus 2005	Se mantienen los mismos criterios que en el 4th International Workshop-Conference on GDM a la espera de los resultados del estudio HAPO				
International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG) 2010	75 g.	5,1 mmol/l. 92 mg/dl.	10 mmol/l. 180 mg/dl.	8,5 mmol/l. 153 mg/dl.	- -

Los autores concluyeron que si bien existe un riesgo incrementado de resultado adverso en pacientes con niveles de glucosa por debajo de los criterios diagnósticos de diabetes, no es posible establecer puntos de corte concretos que permitan cambiar la estrategia diagnóstica. Se apuntan tres razones por las que no es posible establecer dichos puntos de corte. En primer lugar, la mayoría de las asociaciones encontradas tendieron a ser continuas y graduales: a mayor nivel de glucosa, mayor riesgo de resultados adversos, lo que significa que no se puede determinar en qué momento dentro de esta línea de asociación gradual puede resultar valiosa una intervención. En segundo lugar se cuestiona si se debería dar el mismo valor a todas las asociaciones entre glucosa y resultados primarios o si, por el contrario, unas son más importantes que otras. El tercer problema es si todas las mediciones de glucosa son necesarias para determinar el aumento del riesgo.

A raíz del estudio HAPO, el panel de expertos del IADPSG publicó un consenso en base a los resultados obtenidos con el fin de seleccionar a las mujeres gestantes con riesgo materno y perinatal (265).

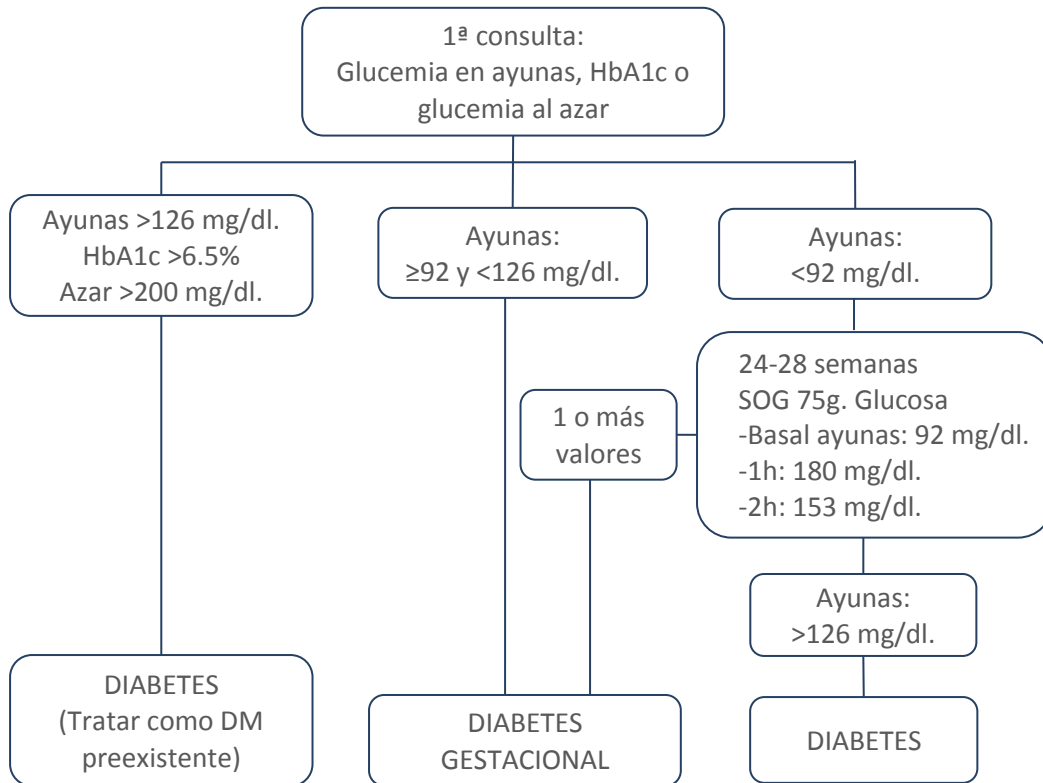


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la DMG según IADPSG.

3.6.6. Cribado de la DMG en España.

En el caso concreto de España, el GEDE en su guía asistencial «diabetes mellitus y embarazo» clasifica a las gestantes en dos grupos en función del riesgo de desarrollar DMG (264).

– Gestantes de alto riesgo: son aquellas que presentan uno o más de los siguientes factores: edad igual o superior a 35 años, obesidad (IMC >30 Kg/m²), macrosomía en partos anteriores (>4000g.), antecedentes personales de DMG, alteraciones del metabolismo de la glucosa o antecedentes familiares en primer grado de DM.

– Gestantes de bajo riesgo: son todas las que no tienen ninguno de los factores de riesgo anteriores.

En las gestantes de alto riesgo se recomienda realizar la prueba de O’Sullivan en tres ocasiones: primera visita del embarazo, semanas 24-28 y semanas 32-36. Por el contrario, en las gestantes de bajo riesgo se recomienda realizar la prueba una única vez en las semanas 24-28. Esta prueba consiste en la valoración de la glucosa plasmática venosa una hora después de la ingesta oral de 50 gramos de glucosa, en cualquier hora del día e independientemente de la ingesta o no de alimentos previa. Se considera positivo si las cifras de glucosa en plasma venoso son iguales o superiores a 140 mg/dl (figura 6).

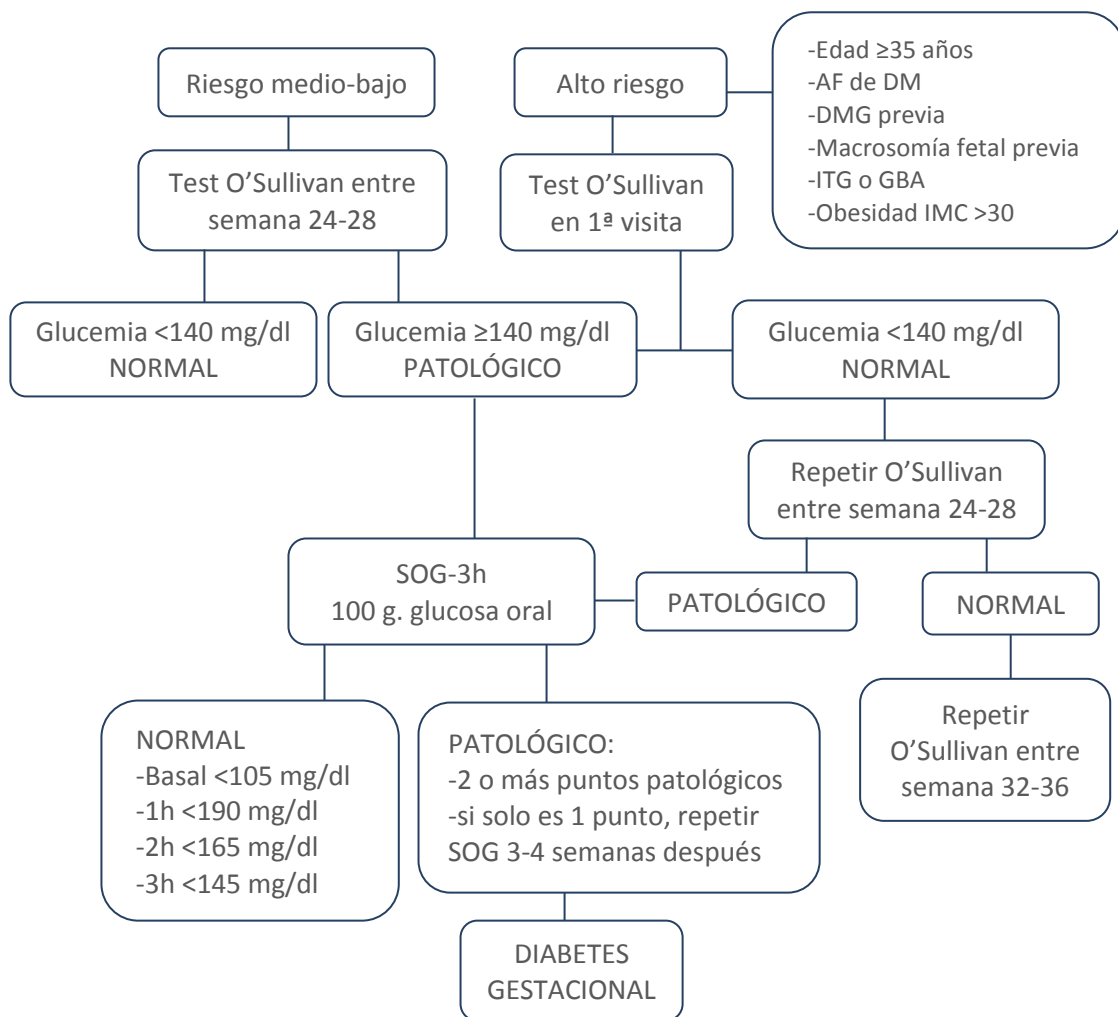


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la DMG según GEDE.

3.7. Morbilidad de la DMG.

En general, las mujeres con DMG presentan durante la gestación y el posparto mayor grado de RI, disfunción de la célula β , IMC, obesidad central e hiperlipidemia, lo que convertiría a la DMG en una manifestación transitoria de un estado de disfunción metabólica permanente (274).

3.7.1. Complicaciones durante el embarazo y el parto.

Las mujeres con DMG tienen mayor riesgo de trastornos hipertensivos incluyendo hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. En el estudio HAPO, 5.9% tuvieron hipertensión gestacional y 4.8% tuvieron preeclampsia. El estudio mostró que el nivel de glucemia en la primera prueba de tolerancia a la glucosa se correlacionó positivamente con el riesgo de preeclampsia (275). Del mismo modo, está descrito que el 5% tiene hipertensión gestacional y 6.3% preeclampsia (276).

El estudio HAPO encontró una correlación directa entre la tasa de cesárea y la glucemia materna, con una frecuencia global del 23,7% (275). Gorgal informó de una tasa de cesárea no electiva para las mujeres con DMG de 19,5% comparado con 13,5% para las mujeres no diabéticas (276).

La macrosomía en los recién nacidos de madres diabéticas se caracteriza por un aumento de la grasa corporal (277). El estudio IADPSG encontró que el porcentaje de grasa corporal en los recién nacidos, la glucemia materna y los niveles de insulina fetal estimados por los niveles de péptido C en el cordón umbilical, estaban correlacionados de manera fuerte y positiva (265). Por tanto, la glucemia materna está directamente relacionada con la adiposidad neonatal. Aunque raro, la distocia de hombros es una complicación grave del parto. Se ha demostrado una clara asociación entre el aumento del tamaño del feto y el riesgo de distocia de hombros cuando el peso del recién nacido supera los 4 kg (278).

En estudios anteriores, el riesgo de muerte fetal se cuadruplicó (279). Este riesgo se describió más bajo en estudios más recientes, probablemente debido al inicio del seguimiento y tratamiento de la DMG. En el estudio HAPO, no hubo un aumento del riesgo de muerte prenatal relacionado con el aumento de los niveles de glucosa materna (235).

3.7.2. Consecuencias maternas de DMG a largo plazo.

La DMG no solo se asocia con resultados adversos del embarazo como macrosomía, aumento de la tasa de cesárea, trastornos hipertensivos e hiperinsulinemia fetal, sino que también aumenta significativamente el riesgo de problemas a largo plazo, tanto para la madre como para el hijo.

3.7.2.1. Diabetes mellitus tipo 2.

Las mujeres que han tenido DMG tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar DM2, aunque la mayoría de las mujeres regresan a un estado euglicémico poco después del parto (237). La evidencia de esta asociación es muy marcada, pero la magnitud del riesgo varía entre los estudios, lo que se explica, principalmente, por las diferencias en la duración del seguimiento, el

número de mujeres que participan en el mismo, los criterios diagnósticos y la selección de la población (280). Un estudio danés encontró que el 40% de las mujeres con DMG tratadas con dieta habían desarrollado diabetes 10 años después del parto. La incidencia de diabetes se incrementó 10 veces en comparación con las mujeres de 30-60 años de la población de referencia (281). Una revisión sistemática de 20 estudios, encontró un aumento del riesgo de desarrollar DM2 de al menos 7 veces al comparar a las mujeres con antecedentes de DMG con mujeres con un embarazo normoglucémico (237). En conclusión, la DMG es uno de los factores más predictivos para el desarrollo de DM2 a lo largo de la vida y estas mujeres deben ser objeto de seguimiento tras el parto.

El vínculo biológico específico entre DMG y la DM2 sigue estando poco claro. Ambos trastornos se caracterizan por RI y/o secreción anormal de insulina. Además, hay estudios que proporcionan evidencias de que varios de los genes de riesgo de DM2 son más frecuentes en mujeres con antecedentes de DMG (282), y muchos de los factores de riesgo son los mismos, como IMC elevado, edad avanzada, antecedentes familiares de diabetes y etnia asiática y negra (283). Por tanto, parece plausible que la patogénesis esté solapada, y que la DMG pueda servir para identificar a las mujeres con alto riesgo de DM2 futura (237).

Varios estudios (281,284,285) han intentado identificar predictores clínicos para el desarrollo posterior de DM2. Algunos factores predictivos se han conseguido asociar de forma consistente, mientras que en otros la asociación está más discutida.

El grado de intolerancia a la glucosa en el embarazo puede considerarse el factor más relevante de todos, ya sea a través de la glucemia basal, la glucemia postprandial y/o la SOG empleada en el diagnóstico de la DMG. Generalmente, la hiperglucemia en ayunas indica una alteración metabólica más importante que el nivel de glucosa postprandial, porque se cree que refleja la RI en lugar de la anormalidad de la célula β . La glucemia en ayunas como predictor de DM2 se ha estudiado con más frecuencia que la glucemia a 1-h y 2-h. Un nivel alto de glucosa plasmática en ayunas durante el embarazo es el mejor predictor de diabetes mellitus después del parto. Un estudio mostró que el 0,5% de las mujeres cuyo nivel más alto de glucemia plasmática en ayunas durante el embarazo fue ≤ 95 mg/dL, tuvo diabetes mellitus en la reevaluación posparto, y el 37% de las mujeres cuyo nivel más alto de glucemia plasmática en ayunas superó los 121 mg/dl, tuvo diabetes en la SOG posparto. Si la glucemia en ayunas alcanzaba los 105 mg/dl, las OR ajustadas se incrementaban 2,4 veces en comparación con los niveles de glucemia en ayunas inferiores a 105 mg/dl (285). Posteriormente, otro estudio demostró que la glucosa plasmática a 1-h fue un predictor de DM2, sin embargo la glucosa en sangre a 2-h no fue predictiva. No obstante, los

autores concluyen que serían necesarios más estudios de validación para confirmar la evidencia de que la glucosa a 1-h es un mejor predictor de desarrollo de DM2 (286). Fisiológicamente se cree, que la glucosa plasmática a 1 hora refleja la secreción de insulina en primera fase, considerada deficiente en pacientes con DMG y DM2, pudiendo explicar mejor su aparente valor predictivo (287).

La obesidad materna pregestacional constituye, junto con el grado de disfunción del metabolismo de la glucosa en la gestación, el elemento más determinante para el desarrollo posterior de DM2 (288). Además, el grado de obesidad, el incremento de peso en el posparto inmediato y la distribución abdominal de la grasa, son factores predictivos para el desarrollo de DM2 a largo plazo (289). El aumento del IMC se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar DM2, aunque el riesgo no parece ser constante sino que aumenta solo tras 5-7 años desde el embarazo (286).

La necesidad de tratamiento insulínico, reflejo de una mayor disfunción metabólica, predice el desarrollo futuro de DM2 (290). El uso de insulina en el embarazo ha sido asociado de forma inconsistente con el desarrollo de DM2 a largo plazo. Algunos estudios han demostrado que es un factor predictivo (284,291,292), mientras que otros no han encontrado ninguna asociación (293,294). El uso de insulina en el embarazo fue el predictor más fuerte para el desarrollo a largo plazo de DM2, con un cociente de riesgos instantáneo de 3,5 en el estudio de Lee y colaboradores (286). No obstante, el uso de la insulina durante el embarazo depende en gran medida de las preferencias del médico/paciente y de los protocolos locales, por lo que tal vez no sea sorprendente que la asociación sea inconsistente en diferentes poblaciones de estudio.

Durante mucho tiempo se ha reconocido que algunos grupos raciales son más susceptibles que otros a la diabetes (295). También hay evidencia de que el origen racial es un predictor independiente para el desarrollo de la DM2 después de una DMG. En un estudio en Reino Unido (296), el 35% de los sujetos Indo-Asiáticos tuvo intolerancia a la glucosa persistente 3 meses después del parto en comparación con el 7% de los caucásicos y el 5% de los sujetos Afro-caribeños. Wein et al. (287) encontraron que los pacientes de origen asiático tenían un riesgo de desarrollar diabetes dos veces mayor en los primeros 6 meses después del parto. Los resultados de Lee (286) coinciden con estos datos al encontrar que el origen asiático se asociaba con un aumento significativo en el riesgo de desarrollo de DM2 a largo plazo en comparación con las mujeres no asiáticas. Las mujeres vietnamitas con bajo peso parecían tener un mayor riesgo para el desarrollo de DMG, y presentaban una enfermedad más grave (297). Por el contrario, las mujeres de raza blanca con sobrepeso fueron las que presentaron una enfermedad más severa. También se ha descrito que los recién nacidos de mujeres asiáticas con DMG presentan niveles de

colesterol sérico más bajos que sus homólogos de raza blanca (28). En conjunto, todos estos resultados sugieren importantes diferencias metabólicas subyacentes en la patogénesis de la DMG, y tal vez de la DM2, entre mujeres asiáticas y caucásicas, por lo que el origen racial debería ser incluido como covariable en estudios de DMG y de desarrollo de DM2.

Los datos publicados sobre el valor predictivo del peso del recién nacido son inconsistentes. Cuando este no está ajustado por edad gestacional, el peso al nacer >4 kg ha sido variablemente asociado (292) y no asociado (293) con el posterior desarrollo de la tolerancia anormal a la glucosa. Cuando el peso se ajusta por edad gestacional, un estudio ha demostrado una asociación positiva (287) mientras que otro no ha mostrado ninguna asociación (284). Se ha descrito un riesgo 1.05 veces mayor para el desarrollo de DM2, por cada 10% de aumento de peso del recién nacido ajustado por edad gestacional, pero el peso al nacer por sí mismo, no se asoció con un mayor riesgo de diabetes en ese mismo estudio (286). Aunque estadísticamente significativa, la importancia clínica de este aumento de riesgo sugiere que el peso al nacer, cuando se ajusta por la edad gestacional, no es un predictor importante de resultados.

En 2001, se describió que el diagnóstico precoz de DMG, sobre todo si sucede antes de la semana 22 de embarazo, suele pronosticar el desarrollo posterior de DM2, ya que en muchos casos se trata de una diabetes preexistente no diagnosticada (298). Sin embargo, más tarde, Lee y colaboradores no pudieron demostrar que la edad gestacional en el momento del diagnóstico de la DMG fuese un predictor de la DM2 posterior por problemas metodológicos (286). Otros factores predictores del desarrollo de DM2 pero con asociación más incierta son la edad materna (299), la multiparidad, los antecedentes familiares de DM2 o personales de DMG, el antecedente de macrosomía y parto pretérmino o la finalización por cesárea.

3.7.2.2. El síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular.

La DMG también puede aumentar el riesgo de SM y de ECV después del parto. El SM se caracteriza por varios factores de riesgo como obesidad central, hipertensión, RI y dislipemia. Estos factores de riesgo también se asocian con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de DM2, y se ha demostrado que el SM aumenta el riesgo de ambos resultados (300). Las anomalías del SM y un perfil de salud de alto riesgo son más frecuentes entre las mujeres con antecedentes de DMG. En mujeres danesas con DMG previa tratadas con dieta, la prevalencia del SM se encuentra tres veces aumentada en frecuencia en comparación con las mujeres control de la población de la misma edad (301). Otro estudio ha demostrado que la prevalencia del SM tres meses después del parto aumenta progresivamente desde el 10% en mujeres con embarazos normoglucémicos al 20% en

las mujeres con DMG anterior (302). Estos resultados sugieren que los trastornos glucémicos en el embarazo puede proporcionar una oportunidad para detectar el SM y, en consecuencia, permitir una intervención dirigida a prevenir la diabetes y la ECV.

Cuando se hace un seguimiento de 11,5 años después del embarazo, el riesgo de ECV es aproximadamente un 70% más elevado en mujeres con antecedentes de DMG en comparación con mujeres que tienen embarazos normoglucémicos (303). El aumento del riesgo también puede extenderse a las mujeres que solo presentan intolerancia leve a la glucosa durante el embarazo (304). Al ajustar por incidencia de DM2, la asociación se atenúa en ambos estudios. El aumento del riesgo de ECV en mujeres con DMG previa es atribuible a varios factores que interactúan, incluyendo principalmente el desarrollo de DM2 manifiesta y el mayor riesgo de SM y disfunción vascular (304). Por tanto, las intervenciones terapéuticas para prevenir el desarrollo de DM2 pueden reducir el riesgo de ECV, y una posible modificación de los factores de riesgo cardiovasculares también pueden ayudar a prevenir el desarrollo de ECV en las mujeres con antecedentes de DMG.

3.7.3. Complicaciones posteriores para el niño.

Determinadas enfermedades crónicas de la vida adulta, especialmente las cardiovasculares, se inician ya en la vida fetal. En este sentido, se ha relacionado de forma directa el peso al nacer con el IMC en la infancia y en la juventud (305), planteándose la hipótesis de que a nivel uterino se liberarían factores que podrían influir sobre el feto confiriéndole un mayor riesgo de obesidad en el futuro.

La base fisiopatológica parece ser la alteración del metabolismo hidrocarbonado maternofetal. La hiperglucemia materna estimula la sobreproducción de insulina fetal, que actúa como un factor de crecimiento provocando mayor peso al nacimiento (306). Esto explicaría que los recién nacidos de madres con DMG presenten un mayor riesgo de obesidad y de alteración del metabolismo hidrocarbonado en el futuro. Varios estudios observacionales (307) sugieren que los embarazos complicados con hiperglucemia confieren al recién nacido mayor riesgo para desarrollar DM2 y que la mejoría del control glucémico materno reduce dicho riesgo, siendo precisos estudios de seguimiento más prolongados. El hiperinsulinismo fetal se ha identificado como un factor de riesgo de DM2 mediante su acción sobre los centros hipotalámicos que controlan el apetito, la saciedad y el balance energético, así como por su efecto inductor de SM y de otros marcadores de riesgo de ECV (306).

Los resultados de los estudios sobre la potencial asociación entre DMG y obesidad infantil han sido contradictorios (308,309). En niños indios Pima se ha demostrado que los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 e HTA en la infancia y adolescencia eran la exposición a la DM intraútero y la obesidad (310). Por otra parte, se ha encontrado un riesgo incrementado de padecer SM en la infancia y adolescencia en aquellos niños que habían sido grandes para su edad gestacional y habían estado expuestos a un ambiente intraútero de DM u obesidad materna.

3.8. Reevaluación posparto.

Una revisión sistemática de la literatura reveló que la incidencia acumulada de DM2 después de la DMG aumenta rápidamente durante los primeros cinco años después del parto, y parece estabilizarse después de diez años. Por esta razón el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (311), la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (312), y la V Conferencia Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional (313) aconseja que las mujeres con DMG sean sometidas a recalificación metabólica mediante una sobrecarga oral de glucosa (75 g.) que se realizará a partir de la 6-8 semana tras el parto y/o una vez finalizada la lactancia. Los resultados se valoraran de acuerdo con los criterios del Comité de Expertos de la ADA (312).

Aunque los test para la diabetes pueden también realizarse con la determinación de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c, hay datos que demuestran que solo un 31% de los adultos con glucemia basal alterada (100-125 mg/dL) tiene tolerancia alterada a la glucosa (glucosa a las 2 horas de SOG 75g. 140-199 mg/dl), y solo el 58% de los adultos con tolerancia alterada a la glucosa tienen glucosa basal alterada (314). El Instituto Nacional para la Salud de Reino Unido recomienda el cribado a las seis semanas posparto con una prueba de glucosa en ayunas en pacientes con antecedentes de DM (315). Sin embargo, McClean (316) llegó a la conclusión de que la determinación de glucosa en ayunas posparto no es, por sí sola, lo suficientemente sensible en esta población para clasificar con precisión el estado de tolerancia a la glucosa, y que se necesita una SOG para facilitar la detección y el tratamiento precoz.

Por otro lado, un valor de HbA1c por encima de 5,7% solo está presente en el 32% de las personas con glucosa basal alterada y en el 32% de las personas con intolerancia a la glucosa. Un estudio de mujeres con antecedentes de DMG que fueron evaluadas entre 6 semanas y 36 meses tras el parto demostró, que la HbA1c era solo moderadamente sensible para detectar una tolerancia anormal a la glucosa (317). Mann y colaboradores (318) demostraron que si se utiliza solo la prueba de HbA1c se podría diagnosticar inapropiadamente a muchos pacientes con prediabetes al clasificarlos como normales. Sin embargo, un estudio reciente (317) encontró que la concordancia

entre SOG y HbA1c es suficiente para detectar la tolerancia anormal a la glucosa en las mujeres con antecedentes de DMG, aunque se recomiendan más estudios para determinar la prueba óptima. Katon y colaboradores (319) declararon que es importante tener en cuenta el contexto y el momento de la medición de la HbA1c a la hora de interpretar estos resultados contradictorios y, después de analizar varios estudios, sugirieron que la utilización de un criterio más restrictivo para el diagnóstico de DMG podría conducir a una mejor asociación entre HbA1c y glucosa anormal en el posparto. La contribución de las excursiones pre y postprandial de glucosa a los niveles de HbA1c es controvertida. Algunos autores han sugerido que cuando los niveles de HbA1c son menores de 7,3%, la glucosa postprandial contribuye aproximadamente el 70% para inducir el aumento de los niveles de HbA1c (320).

Por todo esto, teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes de la utilidad de la glucosa plasmática en ayunas y la HbA1c, el test de SOG parece la forma más sensible para diagnosticar el estado de prediabetes y diabetes en mujeres con antecedentes de DMG reciente (314,317).

La ADA recomienda que las mujeres con antecedentes de DMG deben hacerse una revisión metabólica cada 3 años en caso de situación glucídica normal, y anual en los casos de categorías de aumento de riesgo de diabetes (GBA, ITG o $HbA1c \geq 5,7$ y $< 6,5\%$) (1). Las revisiones deben valorar además una somatometría completa (IMC y cintura), presión arterial y perfil lipídico, dada la frecuente asociación de la DMG con otros componentes del SM.

4. PAPEL DE LAS HORMONAS INCRETINAS EN LA GÉNESIS DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Son múltiples los estudios que han tratado de dilucidar la implicación de las hormonas gastrointestinales en la patogenia de la DM2, y en ocasiones se ha sugerido que tanto la DM2 como la DMG pueden ser, en principio, parte del mismo trastorno metabólico. No obstante, escasos estudios han sido llevados a cabo para establecer el papel del eje entero-insular en la fisiología y en la fisiopatología de la DMG.

4.1. Papel de las hormonas gastrointestinales en el embarazo normal.

Pocos son los datos disponibles sobre la importancia de las hormonas gastrointestinales en el desarrollo del embarazo normal en mujeres no obesas y sin DMG.

Valsamakis y colaboradores (321) estudiaron los niveles de hormonas intestinales maternas de mujeres no diabéticas ni obesas en cada uno de los trimestres del embarazo, y sus correlaciones con el peso materno, el tejido adiposo (porcentaje de grasa total), y el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. En este estudio se midieron los niveles de GLP-1 basal en su forma activa o degradada. Existen datos que muestran que el GLP-1 activo puede afectar a la glucemia por mecanismos diferentes a la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa (322–324) tales como la secreción de glucagón, la supresión de la PHG, y la disminución de la velocidad de vaciado gástrico (324).

Los resultados del estudio demuestran que:

- Durante el segundo trimestre, los niveles en ayunas de GLP-1 activo se correlacionan negativamente con el HOMA-R. Estudios anteriores demostraron una correlación positiva de los niveles en ayunas de GLP-1 total con HOMA-R en una población mixta de 13 controles y 13 embarazos con DMG en el segundo trimestre (325). Esta discrepancia podría ser debida a que en este estudio se midieron los niveles de GLP-1 activo y no los GLP-1 total, y a que el GLP-1 activo fue medido en una población de mujeres con embarazo normal. En estados de RI, como es el caso de la DM2, los niveles de GLP-1 están significativamente disminuidos, y en la obesidad hay una secreción atenuada del mismo (326).

- Durante el segundo trimestre, los niveles en ayunas de GLP-1 activo se correlacionaron negativamente con los parámetros de secreción de insulina. En realidad, se acepta que la mayoría de los casos de RI son seguidos de un aumento en la secreción de la misma (327,328).

- Los niveles de GLP-1 activo en ayunas aumentan significativamente del segundo al tercer trimestre del embarazo. Esto podría ser uno de los mecanismos implicados en la compensación del aumento en la glucemia y del desarrollo de RI relacionada con el embarazo.

- Este incremento de los niveles en ayunas de GLP-1 activo desde el segundo al tercer trimestre se correlacionó negativamente con el incremento de peso materno, y los niveles de GLP-1 activo en ayunas fueron predictores negativos del cambio en el peso materno en el modelo de regresión aplicado desde el primer hasta el tercer trimestre de la gestación. Es posible que GLP-1 pueda desempeñar un papel importante en el mantenimiento del peso materno dentro de la normalidad durante el embarazo, limitando de forma indirecta el desarrollo de RI.

- Los niveles basales de GLP-1 activo en el primer trimestre fueron los mejores predictores negativos de la circunferencia abdominal del feto en el segundo trimestre, y en el segundo

trimestre estos niveles se correlacionaron negativamente con la circunferencia abdominal fetal y con el peso al nacer. Estos índices antropométricos están asociados positivamente con el desarrollo de la hiperglucemia durante el embarazo (329).

- Los niveles plasmáticos GLP-1 activo en ayunas correlacionaron positivamente con el c-HDL durante el primer trimestre del embarazo, y negativamente con los niveles de TGs durante el segundo trimestre de la gestación. Esto coincide con su correlación negativa con el peso materno.

- Los niveles en ayunas de GIP total, grelina activa y PYY total, no cambiaron durante el embarazo y no se correlacionaron con el peso materno ni con el porcentaje de grasa total en esta población de mujeres con embarazo normal.

- El incremento de los niveles basales de grelina activa correlacionó positivamente con el incremento de los niveles basales de GLP-1 activo desde el segundo al tercer trimestre, y los niveles basales de grelina activa correlacionaron positivamente con los niveles basales de GLP-1 activo en el tercer trimestre, lo que sugiere un posible paralelismo en su secreción durante embarazo normal.

- Durante el primer trimestre, la grelina activa se correlacionó negativamente con el HOMA-IR, así como con los parámetros de secreción de insulina, y positivamente con el índice de sensibilidad a la insulina. Estas correlaciones desaparecieron durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, indicando que la participación de la grelina activa en el metabolismo hidrocarbonado materno podría ser menos significativa.

Por lo tanto, los niveles de GLP-1 activo en ayunas durante la gestación podrían estar implicados en los mecanismos fisiológicos de la compensación de la hiperglucemia y de la RI relacionada con el embarazo, lo que sugiere el papel de este péptido en el metabolismo y en el aumento del peso materno, y en la circunferencia abdominal fetal. A pesar de todo esto, el origen y la regulación de la secreción basal de GLP-1 materno durante el embarazo es todavía desconocido, y se necesitan más estudios fisiológicos y de intervención en embarazos normales, de mujeres obesas y de diabéticas para establecer el papel del GLP-1 activo sobre el peso materno durante el embarazo y sus efectos en el crecimiento fetal (321).

4.2. Papel de las hormonas gastrointestinales en la DMG.

Los estudios sobre hormonas gastrointestinales en mujeres embarazadas con DMG son muy limitados.

Hornnes y colaboradores encontraron que las respuestas de GLP-1 y de GIP a 50 g. de glucosa oral fueron menores en las mujeres con DMG. Sin embargo, el método usado en este estudio para la determinación de las hormonas incretinas fue bastante inespecífico, reaccionando con todas las moléculas peptídicas que contienen GLP-1, incluyendo pro-glucagón pancreático (330). En un artículo posterior, Hornnes y Kuhl describieron una disminución del efecto incretina en el embarazo normal. En las pacientes con DMG se obtuvieron hallazgos similares a los de las mujeres embarazadas normales, a excepción de que la respuesta de GIP tras la ingesta de glucosa fue menor que en las mujeres normales. Sin embargo, se llegó a la conclusión de que era poco probable que estas diferencias fuesen responsables del desarrollo de la DMG (331).

En 2007, Cypryk y et al. no observaron diferencias significativas en las respuestas de GLP-1 o de GIP a la SOG cuando se comparaban mujeres embarazadas con TNG y mujeres con DMG, salvo que las concentraciones de GLP-1 basales observadas en el grupo de DMG fueron mayores a las del grupo con TNG. Encontraron una correlación positiva entre la concentración basal de GLP-1 y la concentración de insulina y la RI, pero esta correlación no se mostró tras la ingesta de glucosa. Para medir los niveles plasmático de GLP-1, este estudio usó un ensayo no discriminatorio que determinaba la suma de los niveles de hormona intacta y de su metabolito. Consideraron que la hiperglucemia en la DMG es de corta duración y no muy pronunciada, por lo que puede no influir de forma significativa en el eje entero-insular, y el grupo de pacientes con una historia familiar positiva de diabetes no difirió estadísticamente del resto del grupo en la secreción de GIP y de GLP-1 tras la ingesta de glucosa. Con estos datos concluyeron que el deterioro de la secreción de GLP-1 y de GIP no juega probablemente, un papel importante en la patogénesis de la DMG, y que los trastornos en la secreción de la hormona incretina pueden aparecer más adelante en la historia natural de la diabetes (325).

En 2011, Lencioni y colaboradores evaluaron los niveles de hormonas incretinas en respuesta a una SOG en 12 mujeres con DMG y 16 mujeres con TNG durante el embarazo, demostrando niveles de GLP-1 significativamente más bajos en pacientes con DMG en comparación con las mujeres con TNG, solo a los 180 minutos de la ingesta de glucosa. Para evaluar mejor la respuesta incretina, realizaron un análisis posterior que determinaba los niveles de GLP-1 en relación con los niveles de glucemia prevalentes, encontrando que la fase tardía de secreción de GLP-1 estaba significativamente disminuida en las pacientes con DMG comparada con las mujeres con TNG durante el embarazo. Con esto concluyeron que, en el embarazo, la secreción de GLP-1 en pacientes con DMG es inadecuada para los niveles de glucemia (332).

Bonde y colaboradores demostraron que la gestación se asocia con una reducción de la respuesta postprandial GLP-1, fenómeno que parece más pronunciado en las mujeres embarazadas con DMG, y que se normaliza 3-4 meses después del parto cuando se restablece la homeostasis normal de la glucosa. Sin embargo, la RI inducida por el embarazo no pudo ser excluida como un potencial contribuyente de la reducción de la respuesta postprandial GLP-1 observada. Por otro lado, describieron que las mujeres con DMG se caracterizan por presentar un aumento de la respuesta postprandial de GIP (333).

Una limitación de estos estudios fue que solo evaluaron la secreción de GLP-1 y no la vía incretina completa. En 2013, Kosinski investigó el efecto incretina en mujeres con y sin DMG (10 y 8 mujeres respectivamente) mediante la realización de una SOG de 4 horas con 50 g. y una infusión intravenosa de glucosa en el tercer trimestre del embarazo y 4 meses después del parto, demostrando que las mujeres con DMG presentan un efecto incretina reducido que es totalmente reversible con la normalización de la homeostasis de la glucosa, mientras que la reducción del efecto incretina durante el embarazo en mujeres con TNG era insignificante (334).

Actualmente, se necesitan estudios más exhaustivos en grandes grupos evaluados antes del embarazo y seguidos hasta el final de la gestación, para clarificar si las hormonas incretinas juegan un papel en la patogénesis de la DMG.

4.3. Papel de las hormonas incretinas en mujeres con antecedentes de DMG.

En diferentes cohortes de mujeres con historia de DMG se han descrito anormalidades en la función de la célula β así como en la acción de la insulina (335,336). La diversidad entre estos estudios es, probablemente, resultado de los diferentes orígenes étnicos y geográficos de las poblaciones estudiadas.

Buchanan propuso el concepto de fallo de la células β para compensar el aumento de la RI en una gran cohorte de mujeres hispanas con DMG, sugiriendo que el grado de sensibilidad a la insulina debe tenerse en cuenta a la hora de hacerse una evaluación precisa de la función de la célula β (336).

Meier y colaboradores, estudiaron por primera vez una cohorte de 14 mujeres con antecedentes de DMG en condiciones de ayuno normoglucémico, y 14 mujeres sanas en el grupo control. Para comparar la capacidad de respuesta de la secreción de insulina a GIP en niveles basales de glucosa y también en situación de hiperglucemia, cada grupo fue revaluado bajo condiciones de clamp hiperglucémico. El grupo de mujeres con antecedentes de DMG se caracterizaba por presentar

niveles altos de RI y una función normal de la célula β , sin embargo, la relación inversa negativa similar en ambos grupos entre la secreción de insulina estimulada por glucosa y el índice de sensibilidad insulínica de Matsuda, confirmó la ausencia de un defecto importante en la función de la célula β en las mujeres con antecedentes de DMG. Se demostró que en estas mujeres, el efecto insulínico de GIP está conservado tanto en condiciones basales normoglucémicas como en condiciones de hiperglucemia, por lo que parece improbable que la disminución del efecto de GIP en la célula β determine el riesgo de desarrollar DM2 en estos individuos. Una observación interesante de este estudio fue que la secreción de insulina en respuesta a GIP aumentaba con niveles mayores de RI y con la obesidad, lo que indica que los defectos en la acción de la insulina pueden ser compensados por el aumento de la secreción de insulina, no solo en respuesta a la glucosa, sino también en respuesta a GIP y, potencialmente, a otros secretagogos de insulina. Este estudio no encontró diferencias en la secreción de las hormonas incretinas (GIP Y GLP-1 total) tras la ingestión oral a la glucosa en las mujeres con antecedentes de DMG (208). Estos datos son contrarios a otro estudio que registró un deterioro de aproximadamente el 20% en la respuesta precoz (0-30 min) de GLP-1 a la glucosa oral sin alteración en la secreción global (0-120 min), en un grupo de mujeres con antecedentes de DMG aproximadamente 4 años después del parto (337). Las diferencias entre ambos estudios pueden ser el resultado de diferentes grados de alteración metabólica en las pacientes con antecedentes de DMG. De hecho, las excursiones glucémicas tras la ingesta oral de glucosa en las mujeres del estudio anterior fueron mucho más altas que las de las mujeres incluidas en este estudio. Por lo tanto, la reducción en la secreción de GLP-1 observada en este estudio podría ser secundaria a otras alteraciones metabólicas implicadas en la patogénesis de la DM2 (208).

En 2011, Lencioni evaluó los niveles de hormonas incretinas en respuesta a una SOG en 12 mujeres con DMG y 16 mujeres con TNG durante el embarazo y en el posparto (18-24 meses), teniendo en cuenta los niveles de glucemia en cada momento. Encontró que la fase tardía de secreción de GLP-1 estaba significativamente más baja en pacientes con DMG comparada con las mujeres con TNG durante y después del embarazo, lo que sugiere que la secreción de GLP-1 en pacientes con DMG es inadecuada para los niveles de glucemia tanto en embarazo como en el posparto (332).

En un estudio de mujeres coreanas, las concentraciones de glucosa a los 60-120 minutos de la SOG fueron mayores en el grupo de mujeres con antecedentes de DMG que en el grupo control, pero no hubo diferencias en las concentraciones de insulina durante la SOG entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se comparó la capacidad de secreción de insulina utilizando el índice

insulinogénico, la secreción de insulina en el grupo con antecedentes de DMG fue menor y no hubo diferencia en la RI medida por HOMA-IR. Estos resultados coinciden con estudios anteriores en mujeres coreanas y confirman que el deterioro de la secreción insulínica es la principal característica en este grupo étnico con DMG (338). No hubo diferencia significativa en las concentraciones de GLP-1 durante la SOG entre mujeres con antecedentes de DMG y mujeres sanas. Además, las concentraciones de GIP en mujeres con antecedentes de DMG fueron mayores de lo esperado. Los diferentes resultados en estudios de mujeres con antecedentes de DMG podrían deberse a diferentes características clínicas como el origen étnico, el grado de obesidad, y el riesgo relativo de desarrollar diabetes. La concentración basal de GIP y 60 minutos después de la SOG en sujetos con antecedentes de DMG, fue mayor que en el grupo control, lo que sugiere que el efecto insulínico de GIP está reducido en estas pacientes. Cuando se analizaron por separado las mujeres con antecedentes de DMG e intolerancia a la glucosa, también se encontró un aumento significativo de la concentración de GIP entre 0-90 minutos durante la SOG, por lo que se puede suponer que la capacidad de GIP para estimular la secreción de insulina está más deteriorada que la de GLP-1. Además, a pesar de que no hubo ningún cambio en las concentraciones de GLP-1 a los 30 minutos de la SOG, las concentraciones de glucagón en el grupo con antecedentes de DMG y glucemias normales y aquellas con intolerancia hidrocabonada, fueron mayores que en el grupo control, lo que se relacionó con el aumento en la concentración de glucosa. Hay que destacar que, las concentraciones de GLP-1 en el grupo con antecedentes de DMG no aumentaron significativamente durante la fase inicial de la SOG, sin embargo, las concentraciones de GLP-1 y de GIP durante la SOG aumentaron significativamente en el grupo control. En el grupo de mujeres con antecedentes de DMG, la estimulación de la secreción de la hormona incretina por la hiperglucemia podría ser débil si se compara con el grupo control, por lo que en mujeres con antecedentes de DMG podría haber defectos en la secreción de las hormonas incretinas o resistencia del receptor a las mismas (339).

Actualmente se disponen de escasos trabajos que traten el efecto incretina en pacientes con antecedentes de DMG. En un estudio realizado en mujeres con sobrepeso y antecedentes de DMG, la función de la célula β evaluada mediante el test de SOG y test de sobrecarga iv de glucosa, aparecía reducida en un corto periodo de tiempo tras el parto (340). En realidad, en ambos test, las pacientes presentaron un discreto aumento de péptido C a pesar del marcado aumento de glucosa.

En 2012, Pacini demostró que las hormonas incretinas no juegan un papel fundamental en la reducción de la función de la célula β que caracteriza a las mujeres con antecedentes de DMG,

puesto que el índice usado para medir el efecto incretina en estas mujeres, no difería de aquellas que habían tenido embarazos normales y estudiadas en el mismo periodo de tiempo tras el parto. Sin embargo, el efecto incretina determinado en este estudio no discriminaba entre el efecto real y la posible reducción en la producción de incretinas, puesto que no se determinaron las concentraciones plasmáticas de estas hormonas (337). No obstante, teniendo en cuenta que en mujeres con antecedentes de DMG algunos investigadores encontraron una reducción moderada en la respuesta de GLP-1 a la glucosa oral solo durante los 30 primeros minutos, mientras que el AUC-GLP-1 a dos horas no difería del grupo control (208,337), puede plantearse que el índice utilizado en este estudio para valorar el efecto incretina explicara que la reducción de dicho efecto fuese fundamentalmente debida a la disminución de la acción de las hormonas incretinas para sensibilizar la célula β (341). Los resultados de este estudio en cuanto a la función de la célula β parecen coincidir con estudios previos (208), donde se describe una función de la célula β conservada en pacientes con antecedentes de DMG. Estos estudios usaron como medida de la función de la célula β el índice insulínico con insulina a los 30 minutos que no parece muy fiable (342), mientras que en este estudio se utilizó el péptido C durante las tres horas de duración del test, una figura más segura para medir la sensibilidad de la célula β mediada por incretinas tras la estimulación con glucosa (341). En este estudio, el grupo de mujeres con antecedentes de DMG fue dividido en pacientes con metabolismo hidrogenado normal y pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, encontrándose un efecto incretina similar entre pacientes con antecedentes de DMG con tolerancia normal a la glucosa y el grupo control, y una clara reducción del efecto incretina en pacientes con antecedentes de DMG y trastornos del metabolismo de la glucosa (como ocurre en pacientes obesos y con DM2), probablemente relacionado con el aumento de IMC que presentaba este último grupo respecto de los demás. Cuando se evaluó el efecto incretina tras la normalización del IMC, este efecto se redujo en ambas categorías, dando la impresión de que era una característica intrínseca de las mujeres con antecedentes de DMG independientemente del grado de tolerancia a la glucosa. Por tanto, la disminución del efecto incretina en mujeres con a DMG parece reflejar una anomalía precoz dentro de la disfunción global de la célula β en la progresión hacia la DM2 (341).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Hipótesis de trabajo.

La alteración en el patrón de secreción de GLP-1 en las primeras etapas del trastorno del metabolismo hidrocarbonado desempeña un papel en la patogénesis de la DM2 en pacientes con antecedentes de DMG, situando así a las hormonas incretinas como un posible marcador para el desarrollo de DM2 en poblaciones de riesgo.

2. Objetivo general.

Estudiar el patrón de secreción de GLP-1 tras el test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto de mujeres con antecedentes personales de DMG (población de alto riesgo para desarrollar DM2).

3. Objetivos específicos.

1. Evaluar la utilidad de la HbA1c en la reevaluación posparto del estado del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con antecedentes de DMG.
2. Determinar las características clínico-analíticas predictoras del desarrollo de DM2 en mujeres con antecedentes de DMG.
3. Comparar los niveles de GLP-1 tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto de mujeres con antecedentes de DMG, en pacientes con y sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.
4. Analizar la influencia de las características antropométricas y los factores determinantes de síndrome metabólico y de resistencia insulínica, en el patrón de secreción de GLP-1.
5. Valorar la influencia de la obesidad en el patrón de secreción de GLP-1 en pacientes con antecedentes de DMG.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

PACIENTES Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. PACIENTES.

1.1. Ámbito geográfico del estudio.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, constituido por dos hospitales y un centro periférico de especialidades. Es centro de referencia del área de la provincia de Málaga y asiste a una población aproximada de 750.000 habitantes.

Los participantes del estudio se seleccionaron del grupo de pacientes con antecedentes de DMG que habían sido tratadas en la Unidad de Diabetes y Embarazo de este hospital.

1.2. Población de estudio.

Se analizaron datos de un total de 48 mujeres españolas con diagnóstico de DMG, que tuvieron un test de SOG anormal en la reevaluación posparto anual ($13,7 \pm 1,2$ meses) entre enero y junio de 2013. El grupo control fue elegido al azar, incluyendo a aquellas pacientes que presentaron una curva normal inmediatamente posterior a las que tuvieron una curva patológica.

Para clasificar los resultados de la SOG se tuvieron en cuenta los criterios de la ADA. Las pacientes se agruparon según estos resultados en pacientes con metabolismo hidrocarbonado normal (glucosa basal < 100 mg/dl y glucosa plasmática a 2 horas < 140 mg/dl), pacientes con prediabetes (glucosa basal alterada: glucosa basal de 100-125 mg/dl y/o intolerancia a la glucosa: glucosa plasmática a 2 horas de 140-199 mg/dl), y pacientes con diabetes (glucosa basal ≥ 126 mg/dl y/o glucosa plasmática 2 horas ≥ 200 mg/dl). Se establecieron así dos grupos principales: pacientes con SOG normal y pacientes con SOG patológica (incluidos los diagnósticos de glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa y DM2). Las pacientes también fueron clasificadas de acuerdo a su grado de IMC en normopeso-sobrepeso ($IMC < 30$ Kg/m²) y obesas ($IMC \geq 30$ Kg/m²).

1.3. Criterios de inclusión.

- Aceptación del consentimiento informado.
- Diagnóstico de DMG establecido por el test de SOG con 100 g. y presentando, al menos, dos valores anormalmente elevados, tomando como valores glucémicos de referencia glucemia 105, 190, 165 y 145 mg/dl; basal y a los 60', 120', y 180' respectivamente.
- Rango de edad comprendido entre 20 y 45 años.
- Ausencia de enfermedad sistémica crónica subyacente o proceso agudo intercurrente.

1.4. Criterios de exclusión.

- Mujeres en período de lactancia en el momento de la evaluación.
- Pacientes diagnosticadas de cualquier tipo de diabetes antes del embarazo o antecedentes familiares sugestivos de diabetes tipo MODY.
- Ausencia de DM-1.
- Tratamiento con glucocorticoides o hipoglucemiantes.
- Mujeres que tuvieron un nuevo embarazo el año previo a la reevaluación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Virgen de la Victoria, y todos los participantes firmaron el consentimiento después de haber sido plenamente informados de las características y objetivos del estudio.

2. MÉTODOS.

2.1. Diseño del estudio.

El diseño del estudio corresponde a un estudio de cohorte prospectivo.

El protocolo del estudio ha incluido para todos los sujetos:

- Historia clínica, entrevista estructurada y exploración física un año después del parto.
- Determinaciones bioquímicas.
- Estudio de sobrecarga oral de glucosa con 75 g.

2.2. Variables del estudio.

2.2.1. Variables clínico-demográficas.

- Edad (años).
- Embarazos previos.
- Antecedentes personales de DMG.
- Antecedentes de macrosomía en embarazos previos.
- Antecedentes familiares de diabetes.
- Necesidades de insulinización durante el embarazo.
- Peso del recién nacido (kg).
- Tipo de parto.
- Peso previo a gestación (kg) y en la reevaluación posparto anual.

- Talla (m).
- Índice de masa corporal: peso (kg)/talla (m)², antes y después de la gestación.
- Cintura (cm).
- Tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg). Las mediciones de la presión arterial fueron tomadas tras cinco minutos de reposo, con el paciente sentado y con el brazo derecho colocado a la altura del corazón (esfigmomanómetro aneróide ELKA®).

2.2.2. Variables analíticas.

Tras un ayuno nocturno de 12 horas, se obtuvieron muestras sanguíneas basales (8:00 horas) de la vena antero cubital, ubicadas en tubos Vacuette®. Posteriormente, se administró una preparación comercial de 75 g. de glucosa (Glucomedics® 75 g.) y se procedió a la extracción de muestras sanguíneas a los 30', 60' y 120' de la administración de glucosa para determinar niveles de glucosa, insulina, péptido C y GLP-1. Durante el periodo de duración de la prueba no se permitió a las pacientes la ingesta de alimentos ni realizar ejercicio físico.

Para la determinación de bioquímica básica, insulinemia y péptido C se usaron tubos Vacuette® 9ml (Z Serum Clot Activator), para la determinación de glucemia tubos Vacuette® 4 ml (FX Sodium Fluoride/Potassium Oxalate) y para la determinación de GLP-1 tubos Vacuette® 3 ml (K3E K3EDTA). Este último fue tratado mediante la adición de 50 µl de aprotinina (Inhibidor de las enzimas proteasas). Las muestras fueron inmediatamente sometidas a centrifugación durante 15 minutos a 4000 rpm. El suero y el plasma (en el caso de la muestra de GLP-1) resultante, se congelaron a -80°C hasta su análisis.

2.2.2.1. Métodos analíticos manuales.

- GLP-1 total.

La determinación cuantitativa de GLP-1 total se realizó en muestras de plasma usando el Kit de GLP-1 EIA YK160 (Yanaihara Institute Inc. Japón) mediante un inmunoensayo enzimático competitivo que utiliza una combinación de anticuerpo altamente específico para GLP-1 (9-36) amida y un sistema de afinidad biotina-avidina.

A los pocillos de la placa recubierta con *anticuerpo secundario anti-IgG de conejo* desarrollado en *cabra*, se añadió GLP-1 estándar o muestras, antígeno marcado y anticuerpo de GLP-1 para la inmunorreacción competitiva. Después del lavado y de la incubación de la placa, se añadió la peroxidasa de rábano marcada con estreptavidina para formar en la superficie de los pocillos el complejo Anti GLP-1-biotina- estreptavidina marcado con peroxidasa de rábano. Finalmente, la

actividad de la enzima peroxidasa se determinó por diclorhidrato de fenilendiamina (OPD) y se calcularon las concentraciones de GLP-1. Las lecturas de absorbancia ópticas se realizaron a 490 nm. y los valores medios de absorbancia se calcularon con una curva standard sobre papel gráfico semilogarítmico.

Este ensayo tiene una alta especificidad para el GLP-1 humano y no muestra reactividad cruzada con glucagón, glicentina ni GLP-2. Los resultados se expresan en ng/ml y puede medir niveles de GLP-1 en un rango de 0.206-50 ng/ml. Mediante el factor de conversión 303.24 se obtuvieron resultados en pmol/l.

2.2.2.2. Métodos analíticos automatizados.

- Bioquímica básica (glucosa, función renal, hepática y perfil lipídico): determinadas en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG) por métodos enzimáticos (Laboratorios Randox Ltd.). Los niveles de colesterol LDL se calcularon según la ecuación de Friedewald.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Se determinó mediante HPLC (high pressure liquid cromography) usando el analizador ADAMS A1c (HA-8180V) de Menarini.
- Insulina y péptido C: Cuantificada por inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminiscence immunoassay) mediante el analizador Cobas e.

2.2.2.3. Modelo de evaluación de homeostasis (HOMA).

- HOMA-IR, fue usado como modelo para evaluar el grado de RI en ayunas y calculado según la siguiente ecuación:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa en ayunas } (\text{mmol/L}) / 22,5.$$

- HOMA- β , fue usado como modelo para evaluar la secreción basal de insulina por la célula β y calculado mediante la siguiente ecuación:

$$\text{HOMA-}\beta = \text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times 20 / \text{Glucemia en ayunas } (\text{mmol/L}) - 3,5.$$

2.2.2.4. Otras fórmulas.

- Incremento de GLP-1.

$$\Delta GLP1 \text{ (pmol/L)} = GLP1_{120} - GLP1_0$$

- Área bajo la curva de GLP-1.

$$AUC_{GLP-1} \text{ (min} \cdot \text{pmol/L)} = 30 * (GLP1_{30} + GLP1_{60} + GLP1_{90} + \frac{GLP1_0 + GLP1_{120}}{2})$$

- Área bajo la curva de glucosa.

$$AUC_{glu} \text{ (min} \cdot \text{mg/dL)} = 30 * (G_{30} + G_{60} + G_{90} + \frac{G_0 + G_{120}}{2})$$

- Área bajo la curva de insulina.

$$AUC_{ins} \text{ (min} \cdot \text{pmol/L)} = 30 * (Ins_{30} + Ins_{60} + Ins_{90} + \frac{Ins_0 + Ins_{120}}{2})$$

2.3. Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, para Windows; SPSS Ibérica, España).

Se evaluó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) para variables continuas, y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. El área bajo la curva (AUC) fue calculada usando el procedimiento de los trapecios (método de las sumas de Riemann).

Las diferencias para las variables de interés entre dos grupos de comparación se realizaron mediante el test de la U de Mann-Whitney, y entre tres grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Para variables categóricas se utilizó el test de la Chi Cuadrado. La relación entre las variables cuantitativas se analizó usando el test de correlaciones bivariadas de Pearson.

El grado de concordancia entre los diagnósticos resultantes del test de HbA1c y el test de SOG se estimó mediante el cálculo del coeficiente Kappa de Cohen.

Por último, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple previa comprobación del modelo (aleatoriedad, normalidad, linealidad y homogeneidad de varianzas) para estudiar las variables predictoras de los niveles de GLP-1, y un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple y regresión logística (para variables cualitativas) para estudiar las variables predictoras del área bajo la curva de glucosa.

Todos los test estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Características generales de los grupos de estudio.

Tabla 1.1. Variables clínicas y antropométricas en pacientes con test de SOG normal y patológico.

	TOTAL (n=48)	SOG NORMAL (n=23)	SOG PATOLÓGICA (n=25)	p
Antes de la gestación				
Embarazos previos (n)	28	9	19	
AP de DMG (%)	58,6	50	63,2	0,767
AP de macrosomía (%)	7,1	11,1	5,3	0,575
AF de diabetes (%)	56,3	60,9	52	0,536
IMC (kg/m ²)	29,75 ± 6,77	29,0 ± 6,4	30,4 ± 7,0	0,431
Durante la gestación				
Insulinización (%)	75	60,9	88,0	0,030*
Macrosomía (%)	15,2	13,6	16,3	0,775
Peso RN (kg)	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,6	0,554
Cesárea (%)	22,9	34,8	12,0	0,061
Un año tras parto				
Edad (años)	35,04 ± 4,9	34,04 ± 4,9	35,96 ± 4,7	0,162
IMC (kg/m ²)	29,76 ± 6,5	28,6 ± 6,1	30,8 ± 6,8	0,183
Cintura (cm)	94,3 ± 14,8	92,13 ± 15,8	96,32 ± 13,8	0,201
Incremento IMC (kg/m ²)	0,39 ± 2,4	0,05 ± 1,9	0,7 ± 2,8	0,41
Incremento peso (kg)	1,03 ± 6,4	0,19 ± 5,1	1,8 ± 7,4	0,38
TAS (mmHg)	117,8 ± 12,3	116,5 ± 13,5	119,0 ± 11,4	0,328
TAD (mmHg)	77,2±9,5	74,5 ± 9,2	79,74 ± 9,36	0,117

Tabla 1.1. Características clínicas y antropométricas de la población total del estudio (n=48) antes del embarazo, durante la gestación y en la evaluación posparto, y diferencias entre los subgrupos de pacientes: pacientes con SOG normal (n=23) y pacientes con SOG patológica (incluidos los diagnósticos de glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa y DM2) (n=25).

Tras el test de SOG, 23 pacientes tuvieron resultados normales y 25 pacientes tuvieron resultados anormales. No hubo diferencias significativas entre las mujeres con test de SOG normal y test de SOG patológico en ninguno de los parámetros analizados, salvo que las mujeres con SOG patológicas necesitaron insulinización con más frecuencia para controlar los niveles de glucosa durante el embarazo (88,0 % vs 60,9 %; $p=0,03$).

Tabla 1.2. Variables analíticas en pacientes con test de SOG normal y patológico.

	TOTAL (n=48)	SOG NORMAL (n=23)	SOG PATOLÓGICA (n=25)	p
Un año tras parto				
Glucemia (mg/dL)	99,3 ± 16,3	90,61 ± 6,58	107,36 ± 18,39	0,000*
Insulinemia (μU/mL)	9,2 ± 5,3	7,3 ± 3,9	10,9 ± 5,9	0,021*
Péptido C (ng/mL)	2,7 ± 1,2	2,5 ± 1,5	2,8 ± 0,7	0,015*
HbA1c (%)	5,5 ± 0,38	5,32 ± 0,33	5,61 ± 0,39	0,018*
HOMA-IR	2,2 ± 1,4	1,6 ± 0,8	2,8 ± 1,6	0,002*
HOMA-B	102,4 ± 75,5	104,4 ± 90,9	100,5 ± 60,0	0,86
Colesterol (mg/dL)	167,6 ± 31,6	160,35 ± 32,25	174,24 ± 30,16	0,099
c-HDL (mg/dL)	48,65 ± 12,3	47,52 ± 11,44	49,68 ± 13,21	0,642
c-LDL (mg/dL)	100,5 ± 23,8	97,93 ± 26,9	102,79 ± 20,78	0,302
TGs (mg/dL)	95,5 ± 48,7	79,35 ± 31,7	110,28 ± 57,03	0,076
A. Úrico (mg/dL).	3,63 ± 0,76	3,56 ± 0,70	3,66 ± 0,82	0,761

Tabla 1.2. Características bioquímicas de la población total de estudio (n=48), y diferencias bioquímicas entre los subgrupos de pacientes en la evaluación posparto: pacientes con SOG normal (n=23) y pacientes con SOG patológica (incluidos los diagnósticos de glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa y DM2) (n=25).

Las pacientes con SOG patológica presentaron parámetros del metabolismo hidrocarbonado significativamente más elevados que las pacientes con SOG normal, diferencias esperables ya que la variable clasificatoria fue la alteración en los niveles de glucosa tras SOG (glucosa basal 107,36 ± 18,39 mg/dL vs 90,61 ± 6,58 mg/dL; $p=0,000$, HbA1c 5,61 ± 0,39% vs 5,32 ± 0,33%; $p=0,018$). Estos pacientes también tuvieron niveles de RI significativamente superiores a las pacientes con SOG normal (insulina basal 10,9 ± 5,9 μU/mL vs 7,3 ± 3,9 μU/mL, $p=0,021$; péptido C basal 2,8 ± 0,7

ng/mL vs $2,5 \pm 1,5$ ng/mL, $p=0,015$; y HOMA-IR $2,8 \pm 1,6$ vs $1,6 \pm 0,8$, $p=0,002$, respectivamente). En relación a los valores lipídicos se observaron niveles de colesterol y TGs numéricamente superiores en el grupo de pacientes con SOG patológica vs SOG normal.

Tabla 1.3. Variables clínicas y antropométricas en pacientes con prediabetes, DM2 y grupo control.

	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	Grupo 2 PREDIABETES (n=20)	Grupo 3 DIABETES (n=5)	p
Antes de la gestación				
Embarazos previos (n)	9	14	5	
AP de DMG (%)	50	64,3	60	0,632
AP de macrosomía (%)	11,1	7,1	0	0,741
AF de diabetes (%)	60,9	50	60	0,761
IMC (kg/m ²)	$29,0 \pm 6,4$	$30,2 \pm 7,3$	$31,2 \pm 6,4$	0,756
Durante la gestación				
Insulinización (%)	60,9	85	100	0,075
Macrosomía (%)	13,6	15,8	20	0,934
Peso RN (kg)	$3,2 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	0,835
Cesárea (%)	34,8	15	0	0,133
Un año tras parto				
Edad (años)	$34,04 \pm 4,9$	$35,5 \pm 4,8$	$37,60 \pm 4,3$	0,285
IMC (kg/m ²)	$28,6 \pm 6,1$	$30,4 \pm 7,2$	$32,4 \pm 4,9$	0,420
Cintura (cm)	$92,13 \pm 15,8$	$95,4 \pm 14,1$	$100 \pm 13,4$	0,52
Incremento IMC (kg/m ²)	$0,05 \pm 1,9$	$0,56 \pm 2,7$	$1,21 \pm 3,4$	0,598
Incremento peso (kg)	$0,19 \pm 5,1$	$1,42 \pm 7,1$	$3,18 \pm 9,1$	0,621
TAS (mmHg)	$116,5 \pm 13,5$	$117,11 \pm 10,0$	$125,8 \pm 14,4$	0,309
TAD (mmHg)	$74,5 \pm 9,2$	$77,5 \pm 7,5$	$87,6 \pm 11,8$	0,072

Tabla 1.3. Diferencias en las características clínicas y antropométricas antes del embarazo, durante la gestación y en la evaluación posparto entre pacientes con test de SOG normal (n=23), pacientes con prediabetes (incluidas glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa o ambos) (n=20) y pacientes con diabetes (n=5).

De los 25 pacientes que presentaron SOG patológica, 5 cumplieron criterios diagnósticos de DM2 y 20 criterios de prediabetes (8 GBA, 8 ITG y 4 ITG+GBA). No se observaron diferencias significativas entre grupos, no obstante las pacientes con DM2 presentaron porcentajes de insulinización durante la gestación y niveles de TAD en el posparto numéricamente superiores en comparación con el grupo de prediabetes y el grupo de SOG normal (100 % vs 85 % / 60,9 % y 87,6 ± 11,8 mmHg vs 77,5 ± 7,5 / 74,5 ± 9,2 mmHg, respectivamente).

Tabla 1.4. Variables analíticas en pacientes con prediabetes, DM2 y grupo control.

	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	Grupo 2 PREDIABETES (n=20)	Grupo 3 DIABETES (n=5)	p
Un año tras parto				
Glucemia (mg/dL)	90,61 ± 6,58 ^{*2,3}	104,8 ± 19,0 ^{*1,3}	117,4 ± 12,2 ^{*1,2}	0,000*
Insulinemia (μU/mL)	7,3 ± 3,9	10,6 ± 5,9	12,3 ± 6,3	0,05
Péptido C (ng/mL)	2,5 ± 1,5	2,8 ± 0,7	3,0 ± 0,9	0,69
HbA1c (%)	5,3 ± 0,3 ^{*3}	5,5 ± 0,34 ^{*3}	6,0 ± 0,2 ^{*1,2}	0,002*
HOMA-IR	1,6 ± 0,8 ^{*2,3}	2,7 ± 1,5 ^{*1}	3,6 ± 2,1 ^{*1}	0,006*
HOMA-B	104,4 ± 90,9	104,5 ± 64,4	84,6 ± 38,6	0,862
Colesterol (mg/dL)	160,3 ± 32,2	175,4 ± 31,1	169,4 ± 28,4	0,299
c-HDL (mg/dL)	47,5 ± 11,4	47,6 ± 13,4	58,0 ± 9,3	0,202
c-LDL (mg/dL)	97,9 ± 26,9	104,9 ± 21,9	94,2 ± 13,7	0,532
TGs (mg/dL)	79,3 ± 31,7	116,4 ± 59,3	85,6 ± 40,1	0,109
Ácido Úrico (mg/dL)	3,56 ± 0,70	3,67 ± 0,82	3,61 ± 0,91	0,941

* Diferencias significativas entre grupos (seguido por el número del grupo con el que se compara).

Tabla 1.4. Diferencias en las características bioquímicas de la reevaluación posparto entre pacientes con test de SOG normal (n=23), pacientes con prediabetes (incluidas glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa o ambos) (n=20) y pacientes con diabetes (n=5).

Se encontraron niveles de glucemia basal significativamente superiores ($p=0,000$) entre el grupo de DM2, seguido del grupo de prediabetes y del grupo con SOG normal ($117,4 \pm 12,2$ mg/dL vs $104,8 \pm 19,0$ mg/dL vs $90,6 \pm 6,5$ mg/dL). Sin embargo, solo el grupo con DM2 difería estadísticamente del grupo con prediabetes y del grupo con SOG normal en los niveles de HbA1c ($6,0 \pm 0,2$ % vs $5,5 \pm 0,34$ % / $5,3 \pm 0,3$ %; $p=0,002$), sin apreciarse diferencias significativas entre estos dos últimos grupos.

En relación a los niveles de RI, se encontraron niveles de insulina basal numéricamente superiores en el grupo de diabetes, seguido del grupo de prediabetes y del grupo con SOG normal ($12,3 \pm 6,3$ μ U/mL; $10,6 \pm 5,9$ μ U/mL y $7,3 \pm 3,9$ μ U/mL, respectivamente). Solo se encontraron niveles de HOMA-IR significativamente inferiores en el grupo de pacientes con SOG normal respecto al grupo con prediabetes y DM2 ($1,6 \pm 0,8$ vs $2,7 \pm 1,5/3,6 \pm 2,1$; $p=0,006$), y niveles numéricamente inferiores en el grupo de prediabetes respecto al grupo de DM2 ($2,7 \pm 1,5$ vs $3,6 \pm 2,1$), sin alcanzarse diferencia estadística entre ellos.

Tabla 1.5. Variables clínicas y antropométricas según el grado de IMC.

	Grupo 1 NORMOPESO- SOBREPESO (n=26)	Grupo 2 OBESAS (n=22)	p
Antes de la gestación			
Embarazos previos (n)	10	18	
AP de DMG (%)	50	66,6	0,217
AP de macrosomía (%)	15	0	0,115
AF de diabetes (%)	57,4	54,5	0,827
IMC (kg/m ²)	25,00 ± 2,96	34,96 ± 6,61	0,000*
Durante la gestación			
Insulinización (%)	73,1	77,3	0,738
Macrosomía (%)	12	19	0,507
Peso RN (kg)	3,22 ± 0,45	3,26 ± 0,65	0,828
Cesárea (%)	19,2	27,3	0,509
Un año tras parto			
Edad (años)	34,94 ± 5,57	35,14 ± 4,05	0,930
IMC (kg/m ²)	25,18 ± 2,56	35,17 ± 5,61	0,000*
Cintura (cm)	84,69 ± 7,34	105,68 ± 13,28	0,000*
Incremento IMC (kg/m ²)	0,47 ± 2,03	0,30 ± 2,87	0,991
Incremento peso (kg)	1,26 ± 5,35	0,79 ± 7,50	0,993
TAS (mmHg)	114,62 ± 10,82	122,11 ± 13,28	0,093
TAD (mmHg)	74,96 ± 8,69	80,32 ± 10,00	0,123

Tabla 1.5. Diferencias en las características clínicas y antropométricas antes del embarazo, durante la gestación y en la evaluación posparto entre pacientes obesas (IMC ≥ 30 Kg/m²) (n=22) y pacientes no obesas (IMC < 30 Kg/m²) (n=26).

No hubo diferencias significativas entre las pacientes obesas y no obesas en ninguno de los parámetros analizados, salvo que las pacientes obesas presentaron niveles significativamente

superiores en el IMC pregestacional y postgestacional, y en el perímetro abdominal (diferencias esperables ya que el IMC fue la variable clasificatoria).

Tabla 1.6. Variables analíticas según el grado de IMC.

	Grupo 1 NORMOPESO- SOBREPESO (n=26)	Grupo 2 OBESAS (n=22)	p
Un año tras parto			
Glucemia (mg/dL)	100,58 ± 20,16	97,86 ± 10,20	0,641
Insulinemia (μU/mL)	7,31 ± 5,20	11,41 ± 4,71	0,002*
Péptido C (ng/mL)	2,52 ± 1,54	2,93 ± 0,63	0,001*
HbA1c (%)	5,51 ± 0,40	5,43 ± 0,37	0,535
HOMA-IR	1,83 ± 1,45	2,82 ± 1,25	0,003*
HOMA-B	86,16 ± 11,63	121,62 ± 45,58	0,002*
Colesterol (mg/dL)	168,69 ± 34,06	166,27 ± 29,23	0,627
c-HDL (mg/dL)	51,04 ± 11,90	45,82 ± 12,45	0,073
c-LDL (mg/dL)	101,76 ± 26,31	98,93 ± 20,90	0,764
TGs (mg/dL)	79,58 ± 37,06	114,23 ± 54,76	0,012*
A. Úrico (mg/dL)	3,409 ± 0,73	3,893 ± 0,76	0,062

Tabla 1.6. Diferencias en las características bioquímicas de la evaluación posparto entre pacientes obesas (IMC ≥ 30 Kg/m²) (n=22) y pacientes no obesas (IMC < 30 Kg/m²) (n=26).

Las mujeres obesas presentaron niveles de insulina basal (11,41 ± 4,71 μU/mL vs 7,31 ± 5,20 μU/mL, p=0,002), péptido C basal (2,93 ± 0,63 ng/mL vs 2,52 ± 1,54 ng/mL, p=0,001), HOMA-IR (2,82 ± 1,25 vs 1,83 ± 1,45; p=0,003), HOMA-β (121,62 ± 45,58 vs 86,16 ± 91,63; p=0,002) y TGs (114,23 ± 54,76 mg/dL vs 79,58 ± 37,06 mg/dL, p=0,012) significativamente superiores a las pacientes clasificadas como no obesas, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucemia y HbA1c entre ambos grupos, y niveles numéricamente inferiores de c-HDL (45,82 ± 12,45 mg/dL vs 51,04 ± 11,90 mg/dL, p=0,073) y numéricamente superiores (3,893 ± 0,76 mg/dL vs 3,409 ± 0,73 mg/dL, p=0,062) respecto al grupo de pacientes no obesas.

2. Niveles de HbA1c y test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto.

2.1. Relación entre niveles de HbA1c y SOG con 75g.

Tabla 2.1. Tabla de contingencia entre niveles de HbA1c y test de SOG en pacientes con cualquier grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado y en pacientes sanos.

	HBA1C NORMAL	HBA1C PATOLÓGICA	TOTAL
SOG NORMAL (%)	19 90,5%	2 9,5%	21 45,7%
SOG PATOLOGICA (%)	16 64,0%	9 36,0%	25 54,3%
TOTAL	35 76,1%	11 23,9%	46 100,0%

Según criterios ADA: **HbA1c normal** < 5.7 %. **HbA1c patológica** ≥ 5.7 %

Según los resultados del test de SOG con 75g. 21 mujeres (45.7%) presentaron tolerancia normal a la glucosa, mientras que 25 mujeres (54.3%) tuvieron trastorno del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes y diabetes). Según el test de HbA1c, 35 mujeres (76.1%) presentaron tolerancia normal a la glucosa y 11 mujeres (23.9%) tuvieron trastornos del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes y diabetes).

Tabla 2.2. Tabla de contingencia entre niveles de HbA1c y test de SOG en pacientes sanos, con prediabetes y diabetes.

	HBA1C NORMAL	HBA1C PREDIABETES	TOTAL
SOG NORMAL (%)	19 90,5%	2 9,5%	21 45,7%
SOG PREDIABETES (%)	15 75,0%	5 25,0%	20 43,5%
SOG DIABETES (%)	1 20,0%	4 80,0%	5 11,9%
TOTAL (%)	35 76,1%	11 23,9%	46 100,0%

Según criterios ADA: **HbA1c normal** < 5.7 %. **Prediabetes:** HbA1c 5,7 – 6.4 %.

Según los resultados del test de SOG con 75g. 21 mujeres (45,7%) tenían tolerancia normal a la glucosa, 20 mujeres (43.5%) tenían prediabetes y 5 mujeres (11.9%) tenían diabetes. Según los resultados de la HbA1c, 35 mujeres (76.1%) tenían tolerancia normal a la glucosa, 11 mujeres (23.9%) tenían prediabetes y ninguna (0%) tenía diabetes.

Figura 1. Concordancia en el diagnóstico del trastorno del metabolismo hidrocarbonado por criterios del test de SOG con 75g. y del test de HbA1c.

(El coeficiente Kappa fue 0.251, $p=0.036^*$)
Coeficiente Kappa = 0.25 (0.21-0.4). Concordancia débil.

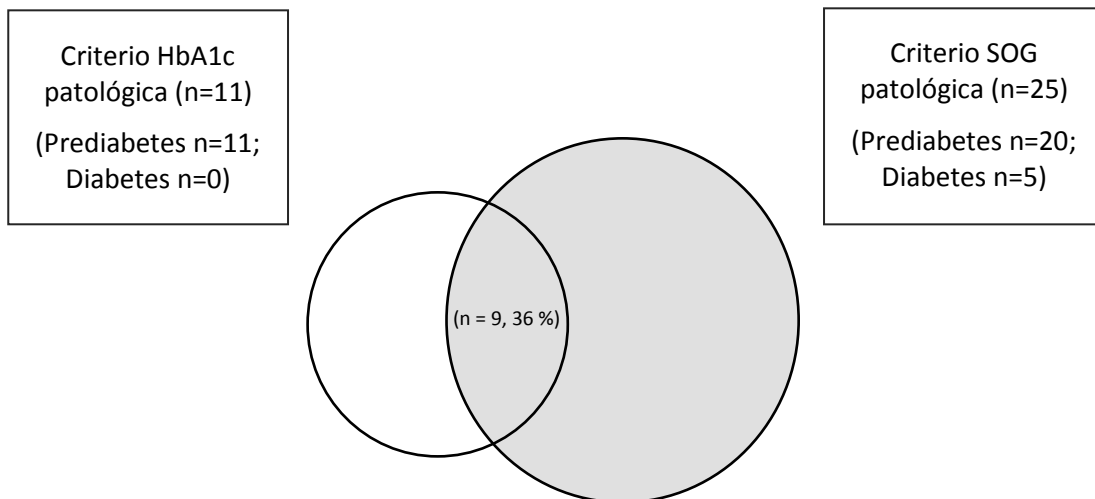


Tabla 2.3. Correlación lineal simple (Pearson) entre los parámetros del metabolismo hidrocarbonado utilizados en la reevaluación posparto.

N = 48	Glucemia 0' SOG 75g.	Glucemia 120' SOG 75g.	AUC SOG 75g.	HbA1c
Glucemia 120' SOG 75g.	r= 0,261 p=0,073			
AUC SOG 75g.	r= 0,322* p= 0,025	r= 0,504** p= 0,000		
HbA1c	r= 0,378** p=0,010	r= 0,288 p=0,052	r= 0,212 p=0,156	
AUC SOG 100g.	r= 0,304 p= 0,051	r= 0,801** p= 0,000	r= 1,000** p= 0,000	r= 0,408** p= 0,009

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG 100g (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 100g. usado para el diagnóstico de DMG durante gestación.

La tabla 2.3 muestra como en la reevaluación posparto de las pacientes con antecedentes de DMG, se observó una correlación significativa entre HbA1c y glucemia basal ($r= 0,378$, $p=0,01$) y una correlación numérica entre HbA1c y glucemia a los 120' tras el test de SOG 75g, pero no se observó ninguna correlación entre HbA1c y AUC SOG 75g.

Como era de esperar, se apreció una correlación positiva y significativa entre los niveles de glucemia basal y a los 120' de la SOG con 75g. y los niveles de AUG SOG 75g. ($r=0,322$, $p=0,025$; $r=0,504$, $p=0,00$, respectivamente).

El AUC SOG con 100g. utilizada para el diagnóstico de la DMG durante el embarazo parecía estar estrecha y significativamente relacionada con los resultados del AUC SOG 75g. en la reevaluación posparto ($r= 1,000$, $p=0,000$), y con los niveles de glucemia a los 120' de la SOG con 75g. ($r=0,801$, $p=0,000$), pero moderadamente relacionada con los niveles de HbA1c ($r= 0,408$, $p=0,009$).

2.2. Características clínicas, analíticas y antropométricas del embarazo predictoras de SOG patológica en la reevaluación posparto.

Tabla 2.4. Correlación lineal simple (Pearson) entre características clínico-analíticas durante y tras la gestación y parámetros del metabolismo hidrocarbonado de la reevaluación posparto en el grupo total de pacientes.

N = 48	GLUCEMIA 0' SOG 75G.	GLUCEMIA 120' SOG 75G.	AUC SOG 75G.	HbA1c
Edad (años)	r= 0,144 p= 0,329	r= 0,307* p= 0,034	r= 0,329* p= 0,022	r= 0,159 p= 0,291
Cintura (cm)	r=0,045 p=0,763	r=0,253 p=0,083	r=0,122 p=0,409	r= -0,026 p=0,863
Peso RN (kg)	r= 0,051 p= 0,736	r= 0,230 p= 0,124	r= -0,022 p= 0,887	r= -0,172 p= 0,264
IMC pregestacional (kg/m²)	r= -0,138 p= 0,372	r= 0,165 p= 0,283	r= -0,080 p= 0,607	r= -0,063 p= 0,687
IMC posparto (kg/m²)	r= -0,001 p= 0,996	r= 0,242 p= 0,098	r= 0,059 p= 0,691	r= -0,028 p= 0,853
Δ IMC (kg/m²)	r= 0,271 p= 0,076	r= 0,177 p= 0,255	r= 0,369* p= 0,014	r= 0,186 p= 0,233
Glucemia 0' SOG 100 g.	r= 0,320* p= 0,030	r= 0,113 p= 0,454	r= 0,102 p= 0,499	r= 0,097 p= 0,532
Glucemia 60' SOG 100 g.	r= 0,076 p= 0,617	r= 0,098 p= 0,517	r= 0,068 p= 0,651	r= 0,021 p= 0,895
Glucemia 120' SOG 100 g.	r= 0,038 p= 0,801	r= 0,160 p= 0,289	r= 0,043 p= 0,779	r= 0,223 p= 0,146
Glucemia 180' SOG 100 g.	r= 0,153 p= 0,311	r= 0,131 p= 0,384	r= 0,071 p= 0,640	r= 0,151 p= 0,328

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **Δ IMC (kg/m²).** IMC posparto anual – IMC pregestacional.

En la tabla 2.4 (total de pacientes) se observa una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la edad de las mujeres y el incremento del IMC tras el parto, con el área bajo la curva de la SOG con 75g. utilizada en la reevaluación posparto (r=0,329; p=0,022 y r=0,369; p=0,014, respectivamente), una correlación significativa entre la edad de las mujeres y la glucemia

a 120' tras la SOG de 75g. utilizada en la reevaluación posparto ($r=0,307$; $p=0,034$), y una correlación significativa entre la glucemia basal durante el embarazo y en la glucemia basal en la reevaluación posparto ($r=0,320$; $p=0,030$). Se observan igualmente correlaciones numéricas entre el incremento de IMC y la glucemia basal en el posparto, y entre cintura e IMC posparto con la glucemia a 120' tras la SOG con 75g. Sin embargo, ninguna de las características de las mujeres correlaciona significativamente con los niveles de HbA1c en la reevaluación posparto.

Tabla 2.5. Correlación lineal simple (Pearson) entre características clínico-analíticas durante y tras la gestación y parámetros del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto en pacientes con SOG normal.

N = 23	GLUCEMIA 0' SOG 75G.	GLUCEMIA 120' SOG 75G.	AUC SOG 75G.	HbA1c
Edad (años)	$r= 0,418^*$ $p= 0,047$	$r= -0,004$ $p= 0,984$	$r= 0,236$ $p= 0,277$	$r= 0,119$ $p= 0,609$
Cintura (cm)	$r= 0,234$ $p= 0,283$	$r= 0,015$ $p= 0,944$	$r= 0,058$ $p= 0,791$	$r= -0,202$ $p= 0,379$
Peso RN (kg)	$r= 0,143$ $p= 0,526$	$r= 0,136$ $p= 0,545$	$r= 0,219$ $p= 0,328$	$r= -0,238$ $p= 0,312$
IMC pregestacional (kg/m²)	$r= 0,126$ $p= 0,588$	$r= -0,145$ $p= 0,530$	$r= -0,173$ $p= 0,454$	$r= -0,156$ $p= 0,511$
IMC posparto (kg/m²)	$r= 0,185$ $p= 0,397$	$r= -0,078$ $p= 0,723$	$r= -0,018$ $p= 0,935$	$r= -0,237$ $p= 0,302$
Δ IMC (kg/m²)	$r= 0,053$ $p= 0,821$	$r= 0,319$ $p= 0,159$	$r= 0,489^*$ $p= 0,024$	$r= -0,140$ $p= 0,555$
Glucemia 0' SOG 100 g.	$r= 0,127$ $p= 0,585$	$r= -0,018$ $p= 0,937$	$r= -0,066$ $p= 0,777$	$r= -0,305$ $p= 0,205$
Glucemia 60' SOG 100 g.	$r= -0,050$ $p= 0,830$	$r= -0,149$ $p= 0,518$	$r= -0,084$ $p= 0,716$	$r= -0,163$ $p= 0,504$
Glucemia 120' SOG 100 g.	$r= -0,197$ $p= 0,392$	$r= -0,144$ $p= 0,534$	$r= -0,136$ $p= 0,556$	$r= 0,105$ $p= 0,668$
Glucemia 180' SOG 100 g.	$r= 0,059$ $p= 0,801$	$r= -0,142$ $p= 0,540$	$r= -0,102$ $p= 0,662$	$r= -0,050$ $p= 0,838$

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **Δ IMC (kg/m²)**. IMC posparto anual – IMC pregestacional.

La tabla 2.5 muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas en el grupo de pacientes sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado entre edad y glucemia basal en la reevaluación posparto ($r=0,418$; $p=0,047$) y entre el incremento de IMC y el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75g. utilizada en la reevaluación posparto ($r=0,489$; $p=0,024$).

Tabla 2.6. Correlación lineal simple (Pearson) entre características clínico-analíticas durante y tras la gestación y parámetros del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto en pacientes con SOG patológica.

N = 25	GLUCEMIA 0' SOG 75G.	GLUCEMIA 120' SOG 75G.	AUC SOG 75G.	HbA1c
Edad (años)	r= -0,070 p= 0,740	r= 0,360 p= 0,077	r= 0,357 p= 0,080	r= 0,083 p= 0,692
Cintura (cm)	r= -0,142 p= 0,497	r= 0,324 p= 0,115	r= 0,100 p= 0,633	r= 0,037 p= 0,859
Peso RN (kg)	r= -0,044 p= 0,839	r= 0,246 p= 0,247	r= -0,253 p= 0,232	r= -0,317 p= 0,132
IMC pregestacional (kg/m²)	r= -0,360 p= 0,092	r= 0,216 p= 0,323	r= -0,079 p= 0,721	r= -0,076 p= 0,730
IMC posparto (kg/m²)	r= -0,204 p= 0,329	r= 0,270 p= 0,191	r= 0,005 p= 0,980	r= 0,013 p= 0,951
Δ IMC (kg/m²)	r= 0,285 p= 0,187	r= 0,092 p= 0,675	r= 0,267 p= 0,218	r= 0,264 p= 0,223
Glucemia 0' SOG 100 g.	r= 0,369 p= 0,070	r= -0,333 p= 0,104	r= 0,039 p= 0,852	r= 0,409* p= 0,042
Glucemia 60' SOG 100 g.	r= 0,021 p= 0,921	r= 0,126 p= 0,548	r= 0,276 p= 0,182	r= 0,114 p= 0,586
Glucemia 120' SOG 100 g.	r= 0,160 p= 0,445	r= 0,440* p= 0,028	r= 0,426* p= 0,034	r= 0,399* p= 0,048
Glucemia 180' SOG 100 g.	r= 0,116 p= 0,579	r= 0,158 p= 0,451	r= 0,275 p= 0,184	r= 0,280 p= 0,175

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **Δ IMC (kg/m²)**. IMC posparto anual – IMC pregestacional.

La tabla 2.6 muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado entre la glucemia a 120' del test de SOG con 100 g. de glucosa utilizado para el diagnóstico de DMG y los niveles de glucosa a 120' del test de SOG con 75g. de glucosa usado en la reevaluación posparto ($r=0,440$; $p=0,028$), el área bajo la curva de dicha SOG ($r=0,426$; $p=0,034$) y los niveles de HbA1c ($r=0,399$; $p=0,048$), así como entre los niveles de glucemia basal durante el embarazo y los niveles de HbA1c en la reevaluación posparto ($r=0,409$; $p=0,042$).

Se aprecian correlaciones positivas y numéricamente significativas de la edad con los niveles de glucemia a 120' y con el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75g. y entre los niveles de glucemia basal durante el embarazo y los niveles de glucemia basal en la reevaluación posparto.

Tabla 2.7. Niveles de glucemia tras el test de SOG con 100 g. de glucosa en pacientes con test de SOG con 75g. normal y patológico.

	TOTAL (n=46)	SOG NORMAL (n=21)	SOG PATOLÓGICA (n=25)	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Glucemia 0' SOG 100 g. (mg/dL)	89,26 ± 3,17	80,76 ± 6,09	96,40 ± 2,04	0,018*
Glucemia 60' SOG 100 g. (mg/dL)	199,09 ± 7,47	190,57 ± 14,76	206,24 ± 5,97	0,515
Glucemia 120' SOG 100 g. (mg/dL)	187,65 ± 5,23	186,43 ± 10,06	188,68 ± 4,85	0,627
Glucemia 180' SOG 100 g. (mg/dL)	151,83 ± 6,38	142,86 ± 12,51	159,36 ± 5,10	0,189

Tabla 2.7. Diferencias entre niveles de glucemia media en los cuatro puntos del test de SOG con 100 g. de glucosa utilizado para el diagnóstico de DMG, en pacientes con y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto según criterios del test de SOG con 75g. de glucosa.

Las pacientes que presentan trastornos del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación anual tras el parto solo difieren significativamente de las sanas en el primer punto del test de SOG con 100g. de glucosa ($96,40 \pm 2,04$ mg/dL vs $80,76 \pm 6,09$ mg/dL; $p=0,018$).

Tabla 2.8. Tabla de contingencia entre niveles de glucemia en el test de SOG con 100 g. de glucosa y test de SOG con 75 g. en pacientes sanos y con cualquier grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

	SOG NORMAL	SOG PATOLÓGICA	TOTAL
Glucemia 0' SOG 100 g. < 95 mg/dl	12 52,2%	11 47,8%	23 100,0%
Glucemia 0' SOG 100 g. 95-105 mg/dl	7 53,9%	6 46,1%	13 100,0%
Glucemia 0' SOG 100 g. > 105 mg/dl	0 0%	10 100,0%	10 100,0%
TOTAL	19 41,3%	27 58,7%	46 100,0%

Tabla 2.9. Características clínicas del embarazo predictoras de SOG patológica (I).

	Antecedentes familiares DM2			Antecedentes personales DMG		
	NO (n=21)	SI (n=27)	p	NO (n=12)	SI (n=17)	p
Glucemia 0' SOG 75g.	98,5±12,6	99,9±18,8	0,92	104,4±25,0	102,2±13,5	0,59
Glucemia 120' SOG 75g.	136,4±34,0	136,8±48,6	0,47	135,0±41,8	152,2±53,5	0,38
AUC SOG 75g.	11.771±5.175	12.703±5.172	0,58	11.595±5.646	13.831±1.099	0,33
HbA1c	5,43±0,42	5,51±,036	0,66	5,54±,287	5,57±,423	0,87

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual.

Tabla 2.9. Diferencias entre los niveles de glucemia basal y 120' del test de SOG con 75g. de glucosa, el AUC SOG 75g. y los niveles de HbA1c en función de los antecedentes familiares de DM2 y de los antecedentes personales de DMG.

Tabla 2.10. Características clínicas del embarazo predictoras de SOG patológica (II).

	Necesidad de insulinización			Macrosomía fetal		
	NO (n=12)	SI (n=36)	p	NO (n=39)	SI (n=7)	p
Glucemia 0' SOG 75g.	93,1±8,2	101,3±17,7	0,18	99,0 ±17,1	100,0±12,3	0,62
Glucemia 120' SOG 75g.	110,4±30,4	145,4±42,5	0,00*	134,3±40,8	156,8±52,3	0,27
AUC SOG 75g.	8.706±6.624	13.492±3.974	0,01*	12.247±823	12.649±6145	0,78
HbA1c	5,40±0,22	5,50±0,42	0,29	5,51±0,34	5,24±0,55	0,25

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual.

Tabla 2.10. Diferencias entre los niveles de glucemia basal y 120' del test de SOG con 75g. de glucosa, el AUC SOG 75g. y los niveles de HbA1c en función de las necesidades de insulinización y de la presencia de macrosomía fetal durante la gestación.

En las tablas 2.9 y 2.10 vemos como las mujeres con DMG que en el parto tuvieron RN con características macrosómicas y aquellas con antecedentes personales de DMG o antecedentes familiares de DM2, no presentan diferencias estadísticamente significativas en la reevaluación posparto con el test de SOG 75g. ni con el test de HbA1c, respecto a aquellas mujeres que no presentaron estas características.

Sin embargo, las pacientes con DMG que precisaron tratamiento insulínico durante la gestación, presentan en la reevaluación posparto con SOG 75g. niveles de glucemia a 120' y área bajo la curva de glucosa significativamente más altos que las que fueron tratadas con medidas higiénico-dietéticas (glucemia 120' 145,4 ± 42,5 mg/dL vs 110,4 ± 30,4 mg/dL; AUC SOG 75g. 13.492 ± 3.974 min·mg/dL vs 8.706 ± 6.624 min·mg/dL).

Tabla 2.11. Regresión lineal múltiple en el grupo total de pacientes.

Variables predictoras o independientes	Variable dependiente AUC SOG 75g. $r=0,419$ $r^2=0,176$	
	Beta	p
EDAD (años)	0,277	0,194
CINTURA (cm)	-0,088	0,644
AF DE DM (%)	0,035	0,865
ANTEC DMG (%)	0,077	0,679
NECESIDAD INSULINA (%)	0,107	0,559
MACROSOMIA (%)	0,150	0,953
IMC PREGESTACIONAL (kg/m^2)	-0,069	0,711
IMC POSPARTO (kg/m^2)	-0,069	0,711
Δ IMC (kg/m^2)	0,424	0,037*

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **Δ IMC (kg/m^2)**. IMC posparto anual – IMC pregestacional.

En el modelo de regresión lineal múltiple representado en la tabla 2.11, solo el incremento del IMC al año del parto respecto al IMC pregestacional ($\beta=0,424$; $p=0,037$) explica de forma significativa el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto del total de pacientes.

El resto de variables (edad, cintura, antecedentes familiares de DM2, antecedentes personales de DMG, necesidad de insulinización durante el embarazo, recién nacido con características macrosómicas e IMC pre y postgestacional) no predicen el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto del total de pacientes.

Tabla 2.12. Regresión logística en el grupo total de pacientes.

Variables independientes o predictoras	Variable dependiente SOG normal/patológica	
	Beta	p
EDAD (años)	1,08	0,645
CINTURA (cm)	0,963	0,578
AF DE DM (%)	0,485	1,0
ANTEC DMG (%)	1,48	0,364
NECESIDAD INSULINA (%)	5,84	0,05
MACROSOMIA (%)	0,261	0,444
IMC PREGESTACIONAL (kg/m²)	0,785	0,617
IMC POSPARTO (kg/m²)	1,46	0,445
Δ IMC (kg/m²)	0,55	0,524

* Δ IMC (kg/m²). IMC posparto anual – IMC pregestacional.

En el modelo de regresión logística de la tabla 2.12, solo la necesidad de insulinización durante el embarazo predice el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto del total de pacientes.

Tabla 2.13. Regresión lineal múltiple en pacientes con y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

	Variable dependiente AUC SOG $r= 0,690$ $r^2= 0,485$		Variable dependiente AUC SOG $r= 0,690$ $r^2= 0,324$	
	SOG NORMAL		SOG PATOLÓGICA	
Variables predictoras o independientes	Beta	p	Beta	p
EDAD (años)	0,130	0,907	-0,091	0,115
CINTURA (cm)	0,760	0,674	-0,100	0,598
AF DE DM (%)	0,097	0,387	-0,332	0,466
ANTEC DMG (%)	0,246	0,299	0,121	0,462
NECESIDAD INSULINA (%)	-0,416	0,807	-0,157	0,340
MACROSOMIA (%)	0,190	0,546	-0,765	0,441
IMC PREGESTACIONAL (kg/m²)	-0,696	0.037*	-0,333	0,351
IMC POSPARTO (kg/m²)	0,971	0.398	-0,290	0,351
Δ IMC (kg/m²)	0,392	0,388	0,991	0,907

* **AUC SOG 75g (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **Δ IMC (kg/m²)**. IMC posparto anual – IMC pregestacional.

En el modelo de regresión lineal múltiple de la tabla 2.13, el IMC pregestacional ($\beta= -0,696$; $p=0,037$) explica el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto de las pacientes con metabolismo hidrocarbonado normal. El resto de variables (edad, cintura, antecedentes familiares de DM2, antecedentes personales de DMG, necesidad de insulinización durante el embarazo, características macrosómicas del recién nacido, IMC posparto e incremento de IMC), no predicen el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75 g. en la reevaluación posparto en estas mujeres.

Ninguna variable explica el área bajo la curva de glucosa del test SOG con 75g. de la reevaluación posparto en pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado.

3. Características del metabolismo hidrocarbonado en los grupos de estudio.

3.1. Características del metabolismo hidrocarbonado según la clasificación del test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto.

Tabla 3.1. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con test de SOG normal y patológico.

	n	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	n	Grupo 2 PATOLÓGICA (n=25)	p
		Media (DE)		Media (DE)	
Glucosa 0' (mg/dL)	23	90,61 ± 8,58	25	107,36 ± 18,39	0,000*
Glucosa 30' (mg/dL)	23	158,72 ± 24,88	25	172,71 ± 25,30	0,058
Glucosa 60' (mg/dL)	23	174,94 ± 34,33	25	186,00 ± 38,63	0,576
Glucosa 120' (mg/dL)	23	111,57 ± 16,09	25	159,76 ± 46,19	0,000*
AUC SOG (min·mg/dL)	23	10.263 ± 5.743	25	14.165 ± 3.728	0,007*
HbA1c (%)	23	5,32 ± 0,33	25	5,61 ± 0,39	0,018*
Insulina 0' (μU/mL)	23	7,34 ± 3,94	25	10,96 ± 5,96	0,021*
Insulina 30' (μU/mL)	23	56,65 ± 26,19	25	56,22 ± 41,20	0,791
Insulina 60' (μU mL)	23	89,41 ± 73,91	25	76,20 ± 47,04	0,839
Insulina 120' (μU/mL)	23	56,36 ± 31,97	25	100,8 ± 59,2	0,002*
AUC insulina (min·pmol/L)	23	672,8 ± 605,0	25	903,8 ± 529,0	0,077
Péptido C 0' (ng/mL)	23	2,56 ± 1,58	25	2,84 ± 0,75	0,015*
Péptido C 30' (ng/mL)	23	6,63 ± 1,87	25	8,46 ± 6,97	0,508
Péptido C 60' (ng/mL)	23	10,41 ± 2,85	25	10,65 ± 6,44	0,809
Péptido C 120' (ng/mL)	23	10,34 ± 2,98	25	13,35 ± 5,90	0,055
HOMA-IR	23	1,6 ± 0,8	25	2,8 ± 1,6	0,002*
HOMA-β	23	104,4 ± 90,9	25	100,5 ± 60,0	0,86

***AUC SOG (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

Tabla 3.1. *Diferencias en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado entre los subgrupos de pacientes en la evaluación posparto: pacientes con SOG normal (n=23) y pacientes con SOG alterada (incluidos los diagnósticos de glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa y DM2) (n=25).*

Las pacientes con SOG patológica presentaron parámetros del metabolismo hidrocarbonado significativamente más elevados que las pacientes con SOG normal, diferencias esperables ya que la variable clasificatoria fue la alteración en los niveles de glucosa tras sobrecarga oral de glucosa (glucosa basal $107,36 \pm 18,39$ mg/dL vs $90,61 \pm 6,58$ mg/dL ($p=0,000$), glucemia 120' $159,76 \pm 46,20$ mg/dL vs $111,5 \pm 16,0$ mg/dL ($p=0,000$), AUC SOG 75 g. 14.165 ± 3.728 min·mg/dL vs 10.263 ± 5.743 min·mg/dL ($p=0,007$) y HbA1c $5,61 \pm 0,39\%$ vs $5,32 \pm 0,33\%$ ($p=0,018$).

Las pacientes con SOG patológica presentaron niveles de RI significativamente superiores a las pacientes con SOG normal (insulina basal $10,9 \pm 5,9$ μ U/mL vs $7,3 \pm 3,9$ μ U/mL ($p=0,021$); insulina 120' $100,8 \pm 59,2$ μ U/mL vs $56,3 \pm 31,9$ μ U/mL ($p=0,002$); péptido C basal $2,8 \pm 0,7$ ng/mL vs $2,5 \pm 1,5$ ng/mL ($p=0,015$); y HOMA-IR $2,8 \pm 1,6$ vs $1,6 \pm 0,8$ ($p=0,002$), respectivamente); y niveles numéricamente superiores en los niveles de péptido C 120' y AUC Insulina ($13,35 \pm 5,90$ ng/mL vs $10,34 \pm 2,98$ ng/mL; $903,8 \pm 529,0$ min·pmol/L vs $672,8 \pm 605,0$ min·pmol/L, respectivamente).

Tabla 3.2. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con prediabetes, DM2 y grupo control.

	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	Grupo 2 PREDIABETES (n=20)	Grupo 3 DIABETES (n=5)	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Glucosa 0' (mg/dL)	90,6±6,5 ^{*2,3}	104,8±19,0 ^{*1,3}	117,4±12,2 ^{*1,2}	0,000*
Glucosa 30' (mg/dL)	158,7±24,8 ^{*3}	164,7±21,4 ^{*3}	203,0±12,7 ^{*1,2}	0,003*
Glucosa 60' (mg/dL)	174,9±34,3 ^{*3}	172,0±26,7 ^{*3}	239,0±30,6 ^{*1,2}	0,008*
Glucosa 120' (mg/dL)	111,5±16,0 ^{*2,3}	144,5±30,4 ^{*1,3}	222,6±47,3 ^{*1,2}	0,000*
AUC SOG (min·mg/dL)	10.263±5.743 ^{*3}	13.116±3.309	18.360±1.972 ^{*1}	0,000*
HbA1c (%)	5,3±0,3 ^{*3}	5,5±0,34 ^{*3}	6,0±0,2 ^{*1,2}	0,002*
Insulina 0' (μU/mL)	7,34±3,9	10,62±5,98	12,34±6,36	0,061
Insulina 30' (μU/mL)	56,6±26,1	56,9±38,6	53,6±54,9	0,900
Insulina 60' (μU/mL)	89,4±73,9	72,4±43,6	90,6±61,6	0,930
Insulina 120' (μU/mL)	56,3±31,9 ^{*2,3}	100,6±61,8 ^{*1}	101,6±54,3 ^{*1}	0,009*
AUC Insulina (min·pmol/l)	672,8±605,0	878,3±493,0	1.006,0±712,7	0,208
Péptido C 0' (ng/mL)	2,56±1,58	2,80±0,71	3,01±0,99	0,051
Péptido C 30' (ng/mL)	6,63±1,87	8,96±7,73	6,54±2,17	0,673
Péptido C 60' (ng/mL)	10,41±2,58	11,03±7,15	9,19±2,24	0,762
Péptido C 120' (ng/mL)	10,34±2,85	13,93±6,44	11,16±2,46	0,131
HOMA-IR	1,6±0,8 ^{*2,3}	2,7±1,5 ^{*1}	3,6±2,1 ^{*1}	0,006*
HOMA-β	104,4±90,9	104,5±64,4	84,6±38,6	0,862

* Diferencias significativas entre grupos (seguido por el número del grupo con el que se compara). **AUC SOG (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

Tabla 3.2. Diferencias en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado entre pacientes con test de SOG normal (n=23), pacientes con prediabetes (incluidas glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa o ambos) (n=20) y pacientes con diabetes (n=5).

Se encontraron valores significativamente superiores en el grupo de diabetes, seguido del grupo de prediabetes y del grupo con SOG normal en los niveles de glucemia basal ($117,4 \pm 12,2$ mg/dL vs $104,8 \pm 19,0$ mg/dL vs $90,6 \pm 6,5$ mg/dL, respectivamente; $p=0,000$) y de glucemia a los 120' ($222,6 \pm 47,3$ mg/dL vs $144,5 \pm 30,4$ mg/dL vs $111,5 \pm 16,0$ mg/dL, respectivamente; $p=0,000$).

El grupo con DM2 difería significativamente del grupo con SOG normal y del grupo con prediabetes en los niveles de glucemia a los 30' ($203,0 \pm 12,7$ mg/dL vs $164,7 \pm 21,4$ / $158,7 \pm 24,8$ mg/dL, respectivamente; $p=0,003$), glucemia a los 60' ($239,0 \pm 30,6$ mg/dL vs $172,0 \pm 26,7$ / $174,9 \pm 34,3$ mg/dL, respectivamente; $p=0,008$) y niveles de HbA1c ($6,0 \pm 0,2\%$ vs $5,5 \pm 0,34$ / $5,3 \pm 0,3\%$, respectivamente; $p=0,002$), pero no se apreciaron diferencias significativas en estos parámetros entre el grupo control y el grupo con prediabetes.

En relación al AUC SOG 75 g. solo se observaron niveles estadísticamente superiores en el grupo de DM2 respecto al grupo con SOG normal (18.360 ± 1.972 min·mg/dL vs 10.263 ± 5.743 min·mg/dL; $p=0.000$).

En relación a los niveles de RI las pacientes con prediabetes y DM2 presentaron niveles significativamente superiores en los niveles de HOMA-IR ($3,6 \pm 2,1$ / $2,7 \pm 1,5$ vs $1,6 \pm 0,8$; $p=0.006$) e insulinemia a los 120' ($101,6 \pm 54,3$ μ U/mL / $100,6 \pm 61,8$ μ U/mL vs $56,3 \pm 31,9$ μ U/mL, respectivamente) respecto al grupo con test de SOG normal, sin que hubiesen diferencias significativas entre diabéticos y prediabéticos.

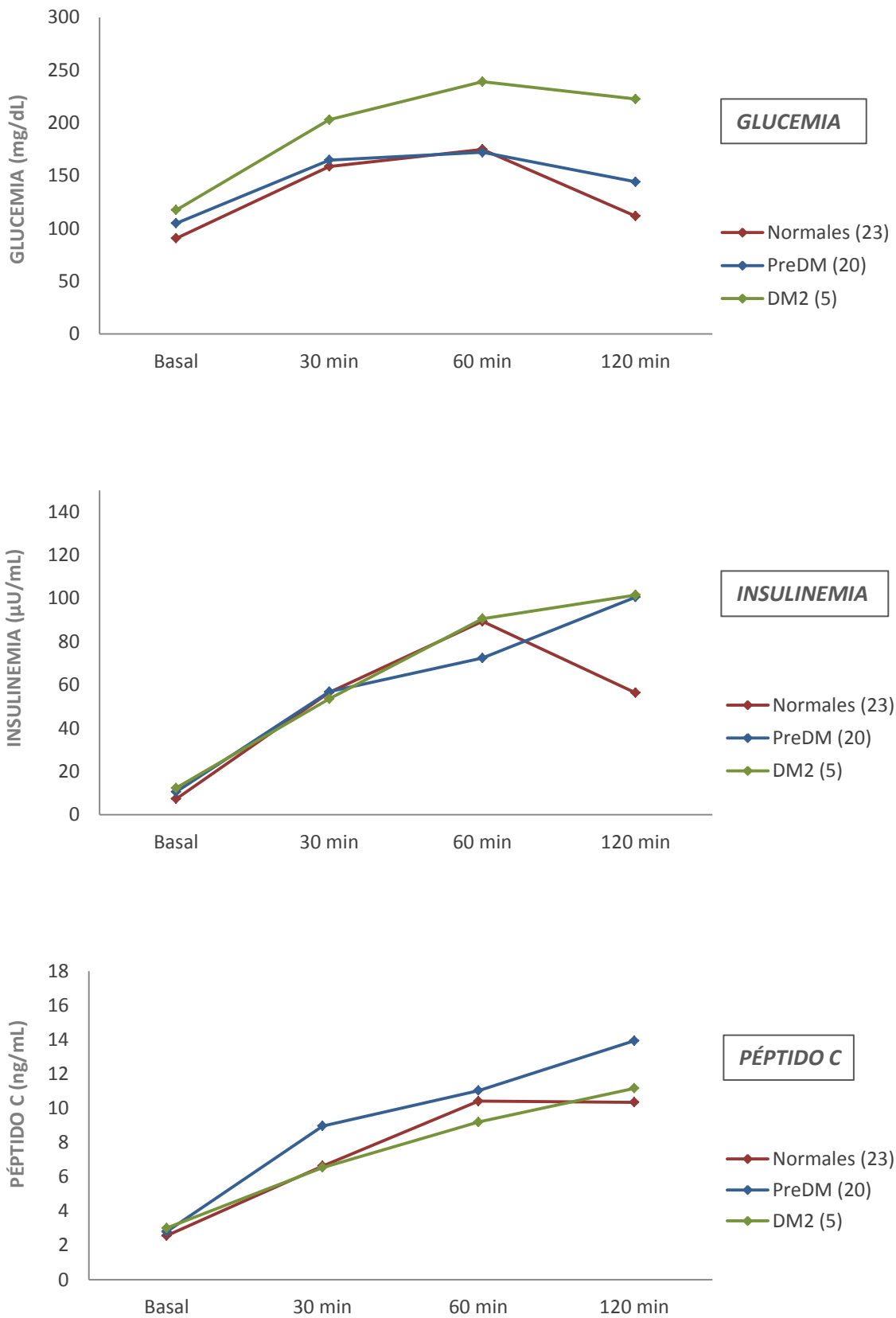


Figura 2. Niveles de glucemia, insulinemia y péptido C, en pacientes con test de SOG normal (línea roja), pacientes prediabéticas (línea de azul) y pacientes diabéticas (línea verde).

3.2. Características del metabolismo hidrocarbonado según el IMC en la reevaluación posparto.

Tabla 3.3. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado según el grado de IMC.

	n	Grupo 1 NORMOPESO- SOBREPESO (n=26)	n	Grupo 2 OBESAS (n=22)	p
		Media (DE)		Media (DE)	
Glucosa 0' (mg/dL)	26	100,58 ± 20,16	22	97,86 ± 10,20	0,641
Glucosa 30' (mg/dL)	26	167,57 ± 26,37	22	165,68 ± 25,73	0,631
Glucosa 60' (mg/dL)	26	177,26 ± 39,26	22	186,11 ± 34,06	0,622
Glucosa 120' (mg/dL)	26	128,54 ± 40,01	22	146,27 ± 44,12	0,09
AUC SOG (min-mg/dL)	26	12278 ± 5003	22	12316 ± 5415	0,959
HbA1c (%)	26	5,51 ± 0,40	22	5,43 ± 0,37	0,535
Insulina 0' (μU/mL)	26	7,31 ± 5,20	22	11,41 ± 4,71	0,002*
Insulina 30' (μU/mL)	26	50,45 ± 36,37	22	63,21 ± 33,80	0,320
Insulina 60' (μU/mL)	26	61,53 ± 49,04	22	106,48 ± 63,13	0,008*
Insulina 120' (μU/mL)	26	61,20 ± 40,20	22	106,73 ± 58,34	0,013*
AUC Insulina (min-pmol/l)	26	626,6 ± 506,7	22	989,8 ± 594,3	0,031*
Péptido C 0' (ng/mL)	26	2,52 ± 1,54	22	2,93 ± 0,63	0,001*
Péptido C 30' (ng/mL)	26	8,14 ± 7,42	22	7,20 ± 1,53	0,308
Péptido C 60' (ng/mL)	26	10,51 ± 6,19	22	10,59 ± 3,72	0,193
Péptido C 120' (ng/mL)	26	11,88 ± 5,87	22	12,28 ± 3,98	0,411
HOMA-IR	26	1,83 ± 1,45	22	2,82 ± 1,25	0,003*
HOMA-β	26	86,16 ± 91,63	22	121,62 ± 45,58	0,002*

***AUC SOG (min-mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min-pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

Tabla 3.3. Diferencias en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado entre los subgrupos de pacientes según el grado de IMC en la reevaluación posparto. 25 mujeres fueron clasificadas como obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) y 23 mujeres como no obesas (IMC < 30 kg/m²).

Las mujeres obesas presentaron niveles de insulina basal ($11,41 \pm 4,71 \mu\text{U/mL}$ vs $7,31 \pm 5,20 \mu\text{U/mL}$; $p=0,002$), insulina 60' ($106,48 \pm 63,13 \mu\text{U/mL}$ vs $61,53 \pm 49,04 \mu\text{U/mL}$; $p=0,008$), insulina 120' ($106,73 \pm 58,34 \mu\text{U/mL}$ vs $61,20 \pm 40,20 \mu\text{U/mL}$, $p=0,013$), AUC de insulina ($989,8 \pm 594,3 \text{ min}\cdot\text{pmol/L}$ vs $626,6 \pm 506,7 \text{ min}\cdot\text{pmol/L}$, $p=0,031$), péptido C basal ($2,93 \pm 0,63 \text{ ng/mL}$ vs $2,52 \pm 1,54 \text{ ng/mL}$, $p=0,001$), HOMA-IR ($2,82 \pm 1,25$ vs $1,83 \pm 1,45$, $p=0,003$) y HOMA- β ($121,62 \pm 45,58$ vs $86,16 \pm 91,63$, $p=0,002$) significativamente superiores a las pacientes clasificadas como no obesas, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucemia entre ambos grupos.

Tabla 3.4. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con test de SOG normal y pacientes con test de SOG patológica reclasificadas según el grado de IMC.

	SOG NORMAL			SOG PATOLÓGICA		
	NORMOPESO -SOBREPESO (n=14)	OBESAS (n=9)	p	NORMOPESO -SOBREPESO (n=12)	OBESAS (n=13)	p
Glucosa 0'	90,57±6,35	90,67±7,31	0,927	112,2±24,49	102,85±8,98	0,530
Glucosa 30'	154,82±22,90	164,8±28,42	0,615	179,2±24,55	166,1±25,34	0,174
Glucosa 60'	173,64±39,15	177,0±27,86	0,964	180,58±40,8	191,4±37,30	0,488
Glucosa 120'	112,36±17,3	110,3±14,7	0,924	147,4±50,6	171,1±40,29	0,149
AUC SOG	10.211±5.789	10.345±6019	0,896	14.690±2345	13.681±4714	0,550
HbA1c	5,39±0,32	5,23±0,33	0,220	5,64±0,45	5,57±0,34	0,806
Insulina 0'	6,81±4,45	8,18±3,05	0,201	7,90±6,13	13,79±4,32	0,006*
Insulina 30'	48,68±24,56	68,05±25,83	0,324	51,94±45,01	60,50±38,50	0,644
Insulina 60'	66,62±54,83	125,2±89,67	0,067	56,86±45,02	95,55±42,22	0,057
Insulina 120'	49,50±24,25	67,15±41,16	0,619	71,92±49,36	129,8±55,38	0,058
AUC Ins	526,4±476,4	900,5±736,1	0,149	743,5±536,3	1051,7±496	0,277
Péptido C 0'	2,56±2,00	2,57±,63	0,066	2,46±,80	3,19±0,52	0,011*
Péptido C 30'	6,24±1,95	7,20±1,71	0,170	9,72±9,80	7,20±1,50	0,908
Péptido C 60'	9,63±2,03	11,63±3,65	0,161	11,32±8,44	9,98±3,78	0,525
Péptido C 120'	10,58±3,25	9,96±2,62	0,822	13,08±7,47	13,63±4,10	0,356
HOMA-IR	1,51±,93	1,86±,78	0,311	2,21±1,87	3,48±1,09	0,007*
HOMA-β	103,3±115,2	106,0±33,7	0,148	66,06±50,67	132,4±50,66	0,008*

***AUC SOG (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC Ins (min·pmol/L).** Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR.** Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β.** Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina. **Glucosa** (mg/dL); **HbA1c** (%); **Insulina** (μU/mL); **Péptido C** (ng/mL).

Tabla 3.4. Diferencias en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado entre los subgrupos de pacientes según el grado de IMC y los criterios del test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto. 14 fueron mujeres no obesas y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado, 9 obesas sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado, 12 no obesas con trastornos del metabolismo hidrocarbonado y 13 obesas y con trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros glucémicos ni en los parámetros de RI entre las pacientes obesas y no obesas que presentaron test de SOG normal en la reevaluación posparto.

Sin embargo, las pacientes obesas que en la reevaluación posparto tuvieron trastornos del metabolismo hidrocarbonado presentaron niveles significativamente mayores que las pacientes no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado en relación a los niveles de insulina basal ($13,79 \pm 4,32 \mu\text{U/mL}$ vs $7,90 \pm 6,13 \mu\text{U/mL}$; $p=0,006$), péptido C basal ($3,19 \pm 0,52 \text{ ng/ml}$ vs $2,46 \pm 0,80 \text{ ng/ml}$, $p=0,011$), HOMA-IR ($3,48 \pm 1,09$ vs $2,21 \pm 1,87$; $p=0,007$) y HOMA-β ($132,44 \pm 50,66$ vs $66,06 \pm 50,67$, $p=0,008$), y valores numéricamente superiores en los niveles de insulina a los 30' y 60', a pesar de que no se apreciaron diferencias significativas en los niveles glucémicos entre ambos grupos.

Tabla 3.5. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado en pacientes obesas y no obesas reclasificadas según test de SOG.

	NORMOPESO-SOBREPESO			OBESAS		
	SOG NORMAL (n=14)	SOG PATOLÓGICA (n=12)	p	SOG NORMAL (n=9)	SOG PATOLÓGICA (n=13)	p
Glucosa 0'	90,57±6,35	112,25±24,4	0,004*	90,67±7,31	102,85±8,98	0,003*
Glucosa 30'	154,82±22,9	179,25±24,5	0,011*	164,86±28,4	166,17±25,3	0,866
Glucosa 60'	173,64±39,1	180,58±40,8	0,975	177,0± 27,86	191,42±37,3	0,422
Glucosa 120'	112,3±17,39	147,4±50,65	0,027*	110,3±14,73	171,1±40,29	0,000*
AUC SOG	10.211±5789	14.690±2345	0,024*	10345±6019	13681±4714	0,109
HbA1c (%)	5,39±0,32	5,64±0,45	0,179	5,23±0,33	5,57±0,34	0,04*
Insulina 0'	6,81±4,45	7,90±6,13	0,758	8,18±3,05	13,79±4,32	0,002*
Insulina 30'	48,68±24,56	51,94±45,01	0,947	68,05±25,83	60,50±38,50	0,673
Insulina 60'	66,62±54,83	56,86±45,02	0,667	125,22±89,6	95,55±42,22	0,933
Insulina 120'	49,50±24,25	71,92±49,36	0,176	67,15±41,16	129,82±55,3	0,005*
AUC Ins	526,4±476,4	743,5±536,3	0,410	900,5±736,1	1051,7±496,	0,270
Péptido C 0'	2,56±2,00	2,46±,80	0,354	2,57±,63	3,19±,52	0,008*
Péptido C 30'	6,24±1,95	9,72±9,80	0,644	7,20±1,71	7,20±1,50	0,800
Péptido C 60'	9,63±2,03	11,32±8,44	0,853	11,63±3,65	9,98±3,78	0,642
Péptido C 120'	10,58±3,29	13,08±7,47	0,372	9,96±2,62	13,63±4,10	0,063
HOMA-IR	1,51±,93	2,21±1,87	0,368	1,86±,78	3,48±1,09	0,000*
HOMA-β	103,3±115,2	66,06±50,66	0,411	106,0±33,75	132,4±50,66	0,333

***AUC SOG (min·mg/dL).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC Ins (min·pmol/L).** Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR.** Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β.** Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina. **Glucosa (mg/dL); HbA1c (%); Insulina (μU/mL); Péptido C (ng/mL).**

Tabla 3.5. Diferencias en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado entre los subgrupos de pacientes según el grado de IMC y los criterios del test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto. 14 fueron mujeres no obesas y sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 9 obesas sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 12 no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado y 13 obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado.

Se apreciaron niveles significativamente superiores de glucemia basal ($112,25 \pm 24,4$ mg/dl vs $90,57 \pm 6,35$ mg/dl; $p=0,004$) glucemia 30' ($179,25 \pm 24,5$ mg/dl vs $154,82 \pm 22,9$ mg/dl; $p=0,011$), glucemia 120' ($147,4 \pm 50,65$ mg/dl vs $112,3 \pm 17,39$ mg/dl; $p=0,027$) y AUC SOG (14.690 ± 2345 min·mg/dl vs 10.211 ± 5789 min·mg/dl; $p=0,024$) entre las mujeres no obesas que presentaron trastorno del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto, y las mujeres no obesas que tuvieron un test de SOG normal, diferencias esperables ya que la variable clasificatoria fue la alteración en los niveles de glucosa tras SOG. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los niveles de RI ni en el control metabólico entre ambos grupos.

Las pacientes obesas que en la reevaluación posparto fueron diagnosticadas de alteración en el metabolismo hidrocarbonado presentaron niveles de glucemia basal ($102,85 \pm 8,98$ mg/dL vs $90,67 \pm 7,31$ mg/dL; $p=0,003$), glucemia 120' ($171,1 \pm 40,29$ mg/dL vs $110,3 \pm 14,73$ mg/dL; $p=0,000$) y HbA1c ($5,57 \pm 0,34\%$ vs $5,23 \pm 0,33\%$; $p=0,04$) significativamente superiores al grupo de obesas sin alteración del metabolismo hidrocarbonado (características esperadas según la variable clasificatoria).

Además estas pacientes obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado tuvieron niveles significativamente superiores de insulina basal ($13,79 \pm 4,32$ μ U/mL vs $8,18 \pm 3,05$ μ U/mL; $p=0,002$) insulina a 120' ($129,82 \pm 55,3$ μ U/mL vs $67,15 \pm 41,16$ μ U/mL; $p=0,005$), péptido C basal ($3,19 \pm 0,52$ ng/mL vs $2,57 \pm 0,63$ ng/mL; $p=0,008$) y HOMA-IR ($3,48 \pm 1,09$ vs $1,86 \pm 0,78$; $p=0,000$) en relación al grupo de pacientes obesas sin alteración del metabolismo hidrocarbonado.

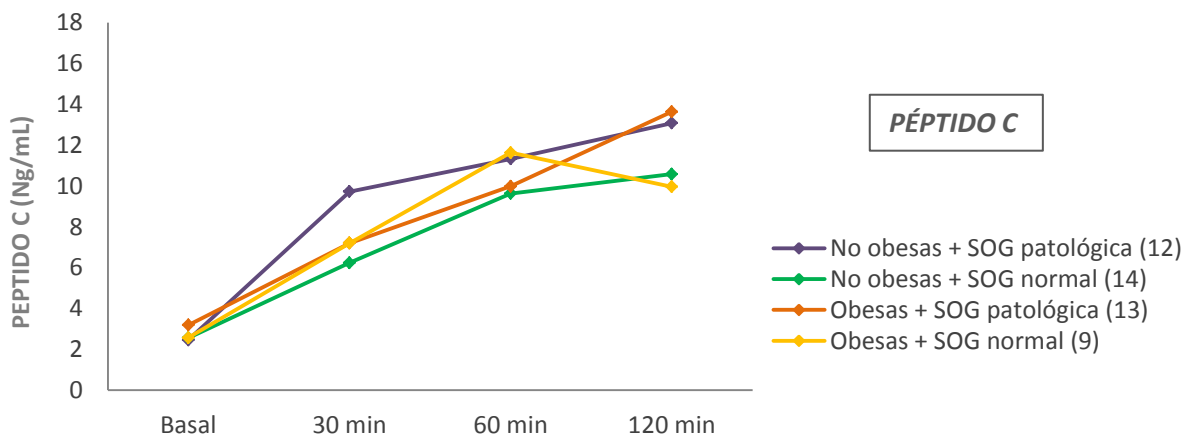
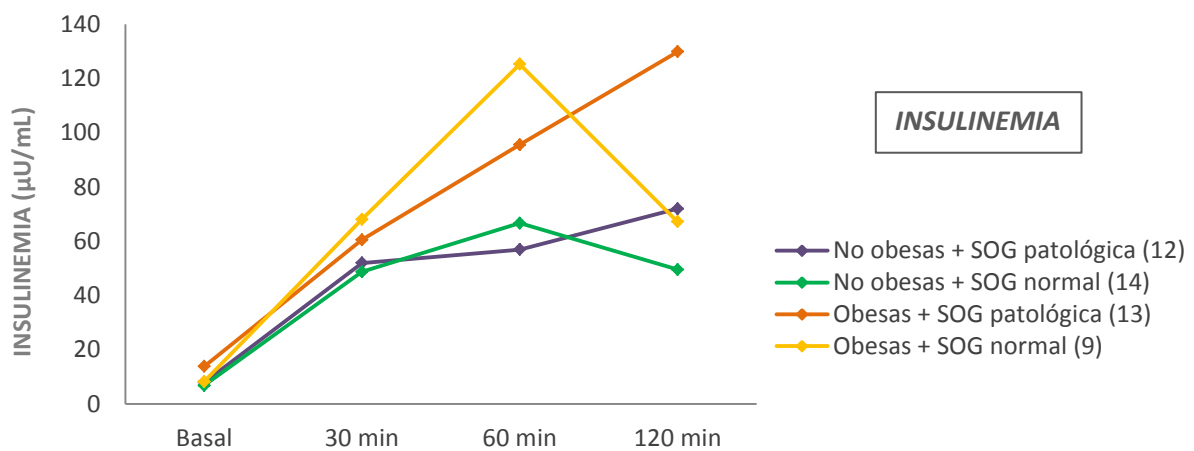
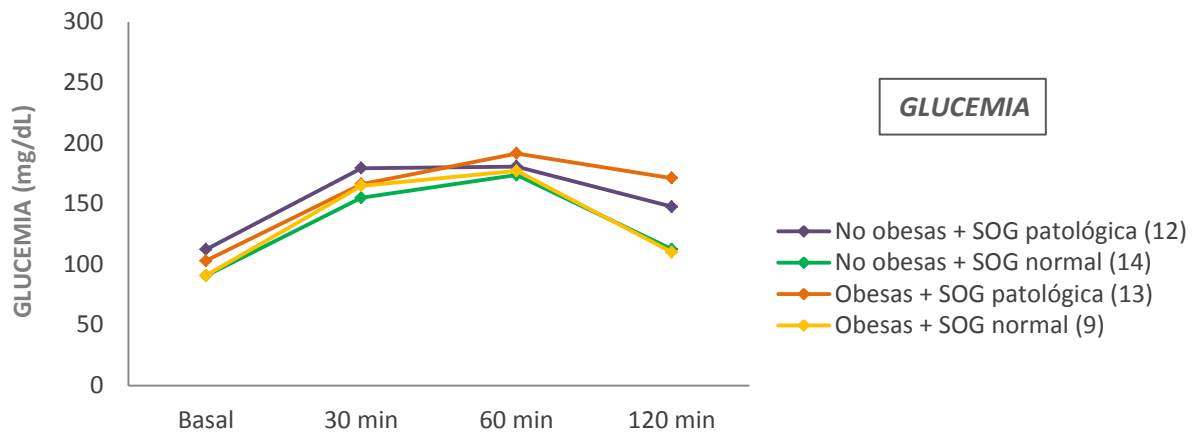


Figura 3. Niveles de glucemia, insulinemia y péptido C, en pacientes no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado (línea morada), pacientes no obesas sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado (línea verde), pacientes obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado (línea naranja) y pacientes obesas y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado (línea amarilla).

4. Niveles de GLP-1 según las características de los grupos de estudio.

4.1. GLP-1 y metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 4.1. Niveles de GLP-1 en mujeres con y sin alteración del metabolismo hidrocarbonado.

	n	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	n	Grupo 2 SOG PATOLÓGICA (n=25)	<i>p</i>
<i>pmol/L</i>		Media (DE)		Media (DE)	
GLP-1 0'	23	1026,6 ± 543,3	25	1208,1 ± 628,6	0,482
GLP-1 30'	23	1144,9 ± 587,9	25	1321,1 ± 628,2	0,568
GLP-1 60'	23	1098,0 ± 635,1	25	1281,8 ± 674,1	0,554
GLP-1 120'	23	1097,7 ± 762,4	25	1147,0 ± 773,1	0,761
ΔGLP-1	23	123,20 ± 233,97	25	49,42 ± 339,70	0,389
AUC GLP-1	23	95.533,3 ± 58.915,8	25	105.793,4 ± 58.148,9	0,533

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

Tabla 4.1. Diferencias en los parámetros de secreción de GLP-1 entre los subgrupos de pacientes en la evaluación posparto: pacientes con SOG normal (n=23) y pacientes con SOG alterada (incluidos los diagnósticos de glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa y DM2 (n=25).

A pesar de que las pacientes con SOG patológica presentaron niveles discretamente superiores de GLP-1 en todos los puntos de la curva con 75g. de glucosa, en el incremento de GLP-1 y en el AUC de GLP-1, no se apreciaron diferencias significativas ni numéricas entre ambos grupos.

Tabla 4.2. Niveles de GLP-1 en pacientes con prediabetes, DM2 y grupo control.

	Grupo 1 SOG NORMAL (n=23)	Grupo 2 PREDIABETES (n=20)	Grupo 3 DIABETES (n=5)	p
pmol/L	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
GLP-1 0'	1026,6±543,3	1246,3±666,8	1055,4±472,0	0,482
GLP-1 30'	1144,9±587,9	1334,2±665,1	1268,8±512,0	0,568
GLP-1 60'	1098,0±635,1	1313,3±708,5	1156,1±563,2	0,554
GLP-1 120'	1097,7±762,4	1200,5±805,5	933,2±658,2	0,761
ΔGLP-1	123,2±233,9	92,3±352,9	-122,2 ±233,7	0,103
AUC GLP-1	95.533,4±58915,8	106.597,3±61500,1	102.579,1±48019,7	0,786

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

Tabla 4.2. Diferencias en los parámetros de secreción de GLP-1 entre pacientes con SOG normal (n=23), pacientes con prediabetes (glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa o ambos) (n=20) y pacientes con diabetes (n=5).

Las pacientes con diagnóstico de prediabetes presentaron niveles de GLP-1 en todos los puntos de la curva y en el AUC de GLP-1 discretamente superiores a las pacientes con test de SOG normal y a las pacientes con DM2, pero sin alcanzar la significación estadística.

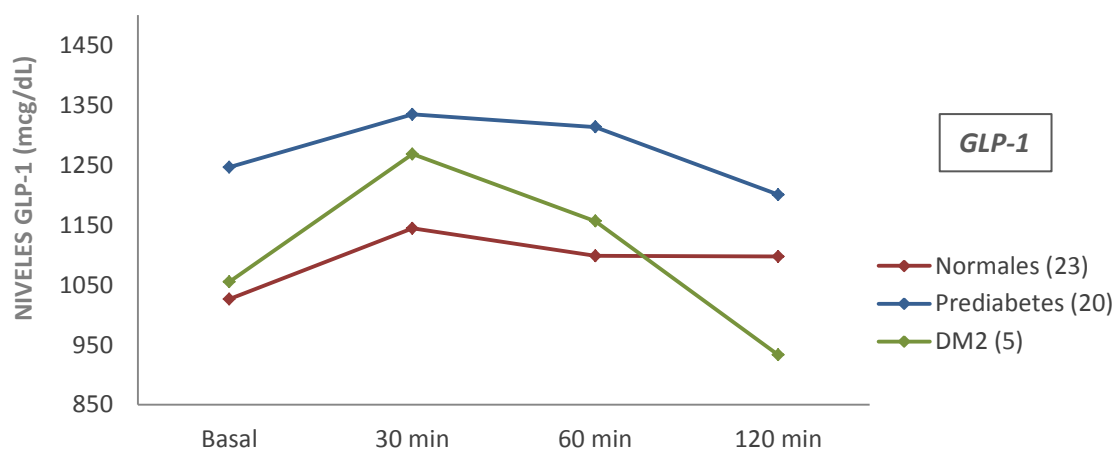


Figura 4. Niveles de GLP-1, en pacientes con test de SOG normal (línea roja), pacientes prediabéticas (línea azul) y pacientes diabéticas (línea verde).

4.2. Relación entre niveles de GLP-1 y variables bioquímicas y antropométricas.

Tabla 4.3. Correlación lineal simple (Pearson) entre características bioquímicas y antropométricas, modelos de evaluación de homeostasis de glucosa y niveles de GLP-1 en la población total de estudio.

	AUC GLP-1	ΔGLP-1	AUC SOG	AUC Insulina	HOMA-β	HOMA-IR	IMC	EDAD	Cintura
AUC SOG	r=-0,198 p=0,177	r= -0,239 p= 0,102							
AUC Insulina	r=-0,282 p=0,052	r=-0,381** p=0,008	r=0,576** p=0,000						
HOMA-β	r= -0,088 p= 0,552	r= -0,112 p= 0,447	r= -0,006 p= 0,966	r= 0,191 p= 0,194					
HOMA-IR	r= 0,000 p= 1,000	r= -0,258 p= 0,077	r=0,297* p=0,041	r=0,391** p=0,006	r=0,531** p=0,000				
IMC	r= -0,191 p= 0,193	r= -0,229 p= 0,118	r= 0,059 p= 0,691	r=0,383** p=0,007	r= 0,240 p= 0,101	r=0,451** p=0,001			
EDAD	r= -0,284 p= 0,050	r= -0,085 p= 0,565	r=0,329* p=0,022	r= 0,181 p= 0,217	r=-0,302* p=0,037	r= -0,051 p= 0,729	r= 0,051 p= 0,730		
Cintura	r= -0,204 p= 0,165	r= -0,243 p= 0,096	r= 0,122 p= 0,409	r=0,426** p=0,003	r= 0,175 p= 0,233	r=0,410** p=0,004	r= 0,913** p= 0,000	r= 0,032 p= 0,831	
TGs	r= 0,116 p= 0,432	r= -0,087 p= 0,558	r= -0,028 p= 0,848	r= 0,163 p= 0,267	r= 0,238 p= 0,103	r= 0,233 p= 0,111	r= 0,294* p= 0,043	r= -0,04 p= 0,786	r=0,303* p= 0,036
CT	r= -0,088 p= 0,551	r= -0,104 p= 0,483	r= -0,059 p= 0,688	r= 0,006 p= 0,969	r= 0,016 p= 0,914	r= 0,035 p= 0,812	r= 0,028 p= 0,849	r=0,315* p=0,029	r=-0,016 p=0,912
TAS	r= -0,087 p= 0,570	r= -0,184 p= 0,226	r= 0,294 p= 0,050	r= 0,236 p= 0,119	r= 0,053 p= 0,729	r= 0,174 p= 0,253	r= 0,436** p= 0,003	r= 0,029 p= 0,851	r=0,456** p=0,002
TAD	r= 0,099 p= 0,516	r= -0,066 p= 0,668	r= 0,405 p= 0,613	r= 0,134 p= 0,381	r= 0,129 p= 0,397	r=0,345* p=0,020	r= 0,337* p= 0,024	r= 0,034 p= 0,827	r=0,328* p=0,028

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dL)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC Ins (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

La tabla 4.3 muestra en el total de pacientes, correlaciones numéricas negativas entre el área bajo la curva de GLP-1 y el área bajo la curva de insulina ($r=-0,282$; $p=0,052$), el área bajo la curva de GLP-1 y la edad ($r=-0,284$; $p=0,05$), el incremento de GLP-1 y HOMA-IR ($r=-0,258$; $p=0,077$), el incremento de GLP-1 e IMC ($r=-0,229$; $p=0,118$), y entre el incremento de GLP-1 y el perímetro abdominal ($r=-0,243$; $p=0,096$). Se observó una correlación significativa también negativa entre incremento de GLP-1 y el área bajo la curva de insulina ($r=-0,381$; $p=0,008$) (algo no esperado en nuestro modelo, pues implicaría que a mayores niveles de GLP-1 se encontrarían menores niveles de insulina).

Aparecieron correlaciones estadísticamente significativa y positiva entre HOMA-IR y área bajo la curva de glucosa ($r=0,297$; $p=0,041$), HOMA-IR y área bajo la curva de insulina ($r=0,391$; $p=0,006$), HOMA-IR y HOMA- β ($r=0,531$; $p=0,000$), IMC y área bajo la curva de insulina ($r=0,383$ $p=0,007$), IMC y HOMA-IR ($r=0,451$; $p=0,001$), cintura y área bajo la curva de insulina ($r=0,426$; $p=0,003$) y entre cintura y HOMA-IR ($r=0,410$; $p=0,004$).

La edad correlacionó significativamente con el área bajo la curva de GLP-1 ($r=-0,284$; $p=0,05$), y con HOMA β ($r=-0,302$; $p=0,037$), y numéricamente con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,329$; $p=0,022$).

Se mostraron correlaciones significativas y positivas entre los niveles de TGs e IMC ($r=0,294$; $p=0,043$), TGs y cintura ($r=0,303$; $p=0,036$), colesterol y edad ($r=0,315$; $p=0,029$), cifras de tensión arterial sistólica e IMC ($r=0,436$; $p=0,003$), tensión arterial sistólica y cintura ($r=0,456$; $p=0,002$), cifras de tensión arterial diastólica y HOMA-IR ($r=0,345$; $p=0,002$); tensión arterial diastólica e IMC ($r=0,337$; $p=0,024$) y entre tensión arterial diastólica y cintura ($r=0,328$; $p=0,028$).

Tabla 4.4. Correlación lineal simple (Pearson) entre características bioquímicas y antropométricas, modelos de evaluación de homeostasis de glucosa y niveles de GLP-1 en pacientes sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

	AUC GLP-1	ΔGLP-1	AUC SOG	AUC Insulina	HOMA-β	HOMA-IR	IMC	Edad	Cintura
AUC SOG	r= -0,308 p= 0,153	r= -0,223 p= 0,307							
AUC Insulina	r= -0,260 p= 0,231	r=-0,422* p= 0,045	r=0,634** p= 0,001						
HOMA-β	r= 0,018 p= 0,934	r= 0,002 p= 0,992	r= 0,066 p= 0,764	r= 0,150 p= 0,494					
HOMA-IR	r= -0,076 p= 0,732	r= -0,139 p= 0,527	r= 0,310 p= 0,150	r=0,419* p= 0,046	r=0,670** p= 0,000				
IMC	r= -0,034 p= 0,877	r= -0,366 p= 0,086	r= -0,018 p= 0,935	r=0,426* p= 0,043	r= 0,047 p= 0,832	r= 0,362 p= 0,089			
Edad	r=-0,515* p= 0,012	r=-0,415* p= 0,049	r= 0,236 p= 0,277	r= 0,181 p= 0,408	r= -0,411 p= 0,052	r= -0,261 p= 0,230	r= -0,041 p= 0,854		
Cintura	r= -0,055 p= 0,803	r= -0,394 p= 0,063	r= 0,058 p= 0,791	r=0,468* p= 0,024	r= -0,002 p= 0,993	r= 0,369 p= 0,083	r=0,941** p= 0,000	r= -0,009 p= 0,966	
TGs	r= 0,196 p= 0,369	r= -0,119 p= 0,589	r= -0,322 p= 0,134	r= -0,125 p= 0,569	r= 0,066 p= 0,766	r= 0,173 p= 0,430	r=0,503* p= 0,014	r= -0,370 p= 0,082	r=0,550** p=0,007
CT	r= -0,146 p= 0,506	r= -0,257 p= 0,236	r= -0,263 p= 0,225	r= -0,277 p= 0,200	r= 0,039 p= 0,859	r= -0,107 p= 0,627	r= -0,150 p= 0,494	r= 0,178 p= 0,416	r=-0,252 p=0,245
TAS	r= -0,027 p= 0,906	r= -0,070 p= 0,756	r= 0,324 p= 0,142	r= 0,373 p= 0,087	r= -0,171 p= 0,446	r= 0,026 p= 0,908	r=0,451* p= 0,035	r= -0,135 p= 0,548	r=0,521* p=0,013
TAD	r= 0,015 p= 0,947	r= -0,021 p= 0,926	r= 0,310 p= 0,161	r= 0,169 p= 0,453	r= 0,066 p= 0,770	r= 0,230 p= 0,304	r= 0,363 p= 0,097	r= -0,155 p= 0,491	r=0,429* p=0,046

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 (GLP-1₁₂₀ - GLP-1₀) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dL)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC Ins (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

La tabla 4.4 muestra como en mujeres sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado seguía observándose una correlación significativamente negativa entre el incremento de GLP-1 y el área bajo la curva de insulina ($r=-0,422$; $p=0,045$), edad y área bajo la curva de GLP-1 ($r=-0,515$; $p=0,012$) y entre edad e incremento de GLP-1 ($r=-0,415$; $p=0,049$). El incremento de GLP-1 correlacionó numérica y negativamente con IMC ($r=-0,366$; $p=0,086$) y con el perímetro abdominal ($r=-0,394$; $p=0,063$).

Se observaron correlaciones estadísticamente significativas y positivas entre HOMA-IR y área bajo la curva de insulina ($r=0,419$; $p=0,046$), área bajo la curva de insulina y área bajo la curva de glucosa ($r=0,634$; $p=0,001$), HOMA-IR y HOMA- β ($r=0,670$; $p=0,000$), IMC y área bajo la curva de insulina ($r=0,426$; $p=0,043$), cintura y área bajo la curva de insulina ($r=0,468$; $p=0,024$), y una correlación numérica negativa entre edad y HOMA- β ($r=-0,411$; $p=0,05$).

También aparecieron correlaciones significativas y positivas entre los niveles de TGs e IMC ($r=0,503$; $p=0,014$), TGs y cintura ($r=0,550$; $p=0,007$), tensión arterial sistólica e IMC ($r=0,451$; $p=0,035$), tensión arterial sistólica y cintura ($r=0,521$; $p=0,013$) y entre tensión arterial diastólica y cintura ($r=0,429$; $p=0,046$).

Tabla 4.5. Correlación lineal simple (Pearson) entre características bioquímicas y antropométricas, modelos de evaluación de homeostasis de glucosa y niveles de GLP-1 en pacientes con trastorno del metabolismo hidrocarbonado.

	AUC GLP-1	ΔGLP-1	AUC SOG	AUC Insulina	HOMA-β	HOMA-IR	IMC	EDAD	Cintura
AUC SOG	r= -0,187 p= 0,372	r= -0,227 p= 0,275							
AUC Insulina	r= -0,360 p= 0,077	r= -0,344 p= 0,092	r=0,431* p= 0,032						
HOMA-β	r= -0,237 p= 0,254	r= -0,248 p= 0,232	r= -0,130 p= 0,536	r= 0,285 p= 0,167					
HOMA-IR	r= -0,028 p= 0,893	r= -0,259 p= 0,211	r= 0,083 p= 0,692	r= 0,335 p= 0,101	r=0,689** p=0,000				
IMC	r= -0,359 p= 0,078	r= -0,127 p= 0,545	r= 0,005 p= 0,980	r= 0,305 p= 0,139	r=0,518** p=0,008	r=0,470* p= 0,018			
Edad	r= -0,110 p= 0,600	r= -0,168 p= 0,422	r= 0,357 p= 0,080	r= 0,110 p= 0,600	r= -0,161 p= 0,442	r= -0,110 p= 0,600	r= 0,068 p= 0,745		
Cintura	r= -0,395 p= 0,051	r= -0,122 p= 0,561	r= 0,100 p= 0,633	r= 0,341 p= 0,096	r=0,476* p=0,016	r=0,443* p= 0,027	r=0,896** p= 0,000	r= 0,017 p= 0,934	
TGs	r= 0,045 p= 0,831	r= -0,025 p= 0,906	r= -0,096 p= 0,647	r= 0,251 p= 0,226	r=0,469* p=0,018	r= 0,095 p= 0,651	r= 0,152 p= 0,469	r= 0,018 p= 0,934	r= 0,018 p= 0,503
CT	r= -0,077 p= 0,716	r= 0,040 p= 0,850	r= -0,011 p= 0,958	r= 0,223 p= 0,283	r= -0,003 p= 0,990	r= -0,053 p= 0,803	r= 0,113 p= 0,589	r= 0,391 p= 0,053	r= 0,178 p= 0,396
TAS	r= -0,179 p= 0,414	r= -0,278 p= 0,199	r= 0,204 p= 0,350	r= 0,050 p= 0,820	r=0,511* p=0,013	r= 0,240 p= 0,270	r= 0,402 p= 0,057	r= 0,171 p= 0,437	r= 0,348 p= 0,103
TAD	r= 0,133 p= 0,546	r= -0,035 p= 0,874	r= 0,389 p= 0,066	r= -0,019 p= 0,931	r= 0,316 p= 0,142	r= 0,301 p= 0,163	r= 0,247 p= 0,256	r= 0,095 p= 0,666	r= 0,153 p= 0,485

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 (GLP-1₁₂₀ - GLP-1₀) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dL)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC Ins (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β**. Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

La tabla 4.5 muestra como en pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado seguían observándose correlaciones numéricas negativas entre el área bajo la curva de insulina y el área bajo la curva de GLP-1 ($r=-0,360$; $p=0,077$), el área bajo la curva de insulina y el incremento de GLP-1 ($r=-0,344$; $p=0,092$), área bajo la curva de GLP-1 e IMC ($r=-0,359$; $p=0,078$) y entre área bajo la curva de GLP-1 y cintura ($r=-0,395$; $p=0,051$).

Continuaban observándose correlaciones estadísticamente positivas entre el área bajo la curva de insulina y el área bajo la curva de glucosa ($r=0,431$; $p=0,032$).

En este grupo de mujeres, el modelo HOMA- β correlacionó positiva y significativamente con HOMA-IR ($r=0,689$; $p=0,000$), IMC ($r=0,518$; $p=0,008$), cintura ($r=0,476$; $p=0,016$), TGs ($r=0,469$; $p=0,018$) y tensión arterial sistólica ($r=0,511$; $p=0,013$). Y a su vez, HOMA-IR correlacionó positivamente con IMC ($r=0,470$; $p=0,018$) y cintura ($r=0,443$; $p=0,027$).

4.3. GLP-1 y síndrome metabólico.

Tabla 4.6. Correlación lineal simple (Pearson) entre variables del síndrome metabólico y niveles de GLP-1 en el total de pacientes.

	EDAD	IMC	CINTURA	TAS	TAD	TGs	c-HDL
AUC GLP-1	$r= -0,284$ $p= 0,050$	$r= -0,191$ $p= 0,193$	$r= -0,204$ $P= 0,165$	$r= -0,087$ $p= 0,570$	$r= 0,099$ $p= 0,516$	$r= 0,116$ $p= 0,432$	$r= -0,195$ $p= 0,184$
ΔGLP-1	$r= -0,085$ $p= 0,565$	$r= -0,229$ $p= 0,118$	$r= -0,243$ $P= 0,096$	$r= -0,184$ $p= 0,226$	$r= -0,066$ $p= 0,668$	$r= -0,087$ $p= 0,558$	$r= -0,261$ $p= 0,074$

* **Δ GLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

La tabla 4.6 muestra como en el total de pacientes se observaron correlaciones numéricas negativas entre el área bajo la curva de GLP-1 y la edad ($r=-0,284$; $p=0,05$), el incremento de GLP-1 y cintura ($r=-0,243$; $p=0,096$) y entre el incremento de GLP-1 y los niveles de c-LDL ($r=-0,261$; $p=0,074$).

Tabla 4.7. Correlación lineal simple (Pearson) entre variables del síndrome metabólico y niveles de GLP-1 en pacientes con SOG normal.

	EDAD	IMC	CINTURA	TAS	TAD	TG	c-HDL
AUC GLP-1	r= -0,515* p= 0,012	r= -0,034 p= 0,877	r= -0,055 p= 0,803	r= -0,027 p= 0,906	r= 0,015 p= 0,947	r= 0,196 p= 0,369	r= -0,098 p= 0,606
ΔGLP-1	r= -0,415* p= 0,049	r= -0,366 p= 0,086	r= -0,394 p= 0,063	r= -0,070 p= 0,756	r= -0,021 p= 0,926	r= -0,119 p= 0,589	r= 0,079 p= 0,750

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

La tabla 4.7 muestra como en el grupo de pacientes con test de SOG con 75g. normal, se observaron correlaciones significativas y negativas entre edad y área bajo la curva de GLP-1 ($r=-0,515$; $p=0,012$), y edad e incremento de GLP-1 ($r=-0,415$; $p=0,049$). Seguían observándose correlaciones numéricas negativas entre el incremento de GLP-1 y el perímetro abdominal ($r=-0,366$; $p=0,086$) y entre incremento de GLP-1 e IMC ($r=-0,394$; $p=0,063$).

Tabla 4.8. Correlación lineal simple (Pearson) entre variables del síndrome metabólico y niveles de GLP-1 en pacientes con SOG patológica.

	EDAD	IMC	CINTURA	TAS	TAD	TG	c-HDL
AUC GLP-1	r= -0,110 p= 0,600	r= -0,359 p= 0,078	r= -0,395 p= 0,051	r= -0,179 p= 0,414	r= 0,133 p= 0,546	r= 0,045 p= 0,831	r= -0,291 p= 0,158
ΔGLP-1	r= -0,168 p= 0,422	r= -0,127 p= 0,545	r= -0,122 p= 0,561	r= -0,278 p= 0,199	r= -0,035 p= 0,874	r= -0,025 p= 0,906	r= -0,436* p= 0,029

* **ΔGLP-1 (pmol/L)**. Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min · pmol/L)**. Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

La tabla 4.8 muestra como en pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado se observaron correlaciones numéricas negativas entre el área bajo la curva de GLP-1 y el IMC ($r=-0,359$; $p=0,078$) y entre el área bajo la curva de GLP-1 y la cintura ($r=-0,395$; $p=0,051$), y aparecían correlaciones estadísticamente significativas y negativas entre incremento de GLP-1 y niveles de c-HDL ($r=-0,436$; $p=0,029$).

4.4. Análisis multivariante.

Tabla 4.9. Regresión lineal múltiple en la muestra de estudio.

	Variables dependientes			
	AUC GLP-1 (pmol/L) <i>r= 0,308 r²= 0,095</i>		ΔGLP-1 (pmol/L) <i>r=0,749 r²= 0,488</i>	
Variables predictoras o independientes	Beta	p	Beta	p
Edad	-0,243	0,099	-0,013	0,910
Cintura	-1,72	0,269	-0,257	0,155
IMC	-1,92	0,208	-0,661	0,000**
TAS	-0,015	0,921	0,020	0,670
TAD	0,143	0,334	0,087	0,468
AUC SOG	-0,03	0,871	-0,056	0,401
TGs	0,171	0,248	0,460	0,016*
c-HDL	-1,83	0,614	-5,921	0,018*
HOMA-IR	0,138	0,383	0,089	0,572
HOMA-β	-0,04	0,787	0,000	0,897
AUC insulina	-0,308	0,039*	-0,387	0,024*

* **ΔGLP-1 (pmol/L).** Incremento de GLP-1 (GLP-1₁₂₀ - GLP-1₀) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min·pmol/L).** Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min·pmol/L).** Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR.** Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β.** Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

La tabla 4.9 muestra el modelo de regresión lineal en el que solo el área bajo la curva de insulina (p=0,039) puede considerarse variable predictora del área bajo la curva de GLP-1 tras el test de SOG con 75g. usado en la reevaluación posparto del total de pacientes, mientras que el IMC en la reevaluación posparto (p=0,000), los niveles de TGs (p=0,016) y c-HDL (p=0,018) y el área bajo la

curva de insulina ($p=0,024$) pueden considerarse variables predictoras del incremento de GLP-1 tras la SOG con 75g. en el total de mujeres con antecedentes de DMG. El resto de variables no predicen al área bajo la curva de GLP-1 ni el incremento de GLP-1 en el total de pacientes.

Tabla 4.10. Regresión lineal múltiple en pacientes con y sin alteración del metabolismo hidrocarbonado.

<i>Variable independiente: AUC GLP-1 (pmol/L)</i>				
	<i>SOG NORMAL</i> <i>r= 0,532 r²= 0,283</i>		<i>SOG PATOLÓGICA</i> <i>r= 0,483 r²= 0,233</i>	
Variables predictoras o independientes	Beta	p	Beta	p
<i>Edad</i>	-0,532	0,011*	-0,129	0,513
<i>Cintura</i>	-0,175	0,981	-0,483	0,02*
<i>IMC</i>	-0,202	0,957	-0,242	0,297
<i>TAS</i>	-0,1	0,982	-0,012	0,881
<i>TAD</i>	-0,069	0,976	0,212	0,484
<i>AUC SOG</i>	-0,219	0,955	-0,116	0,560
<i>TGs</i>	-0,017	0,937	0,178	0,329
<i>c-HDL</i>	-0,034	0,867	-0,025	0,143
<i>HOMA-IR</i>	-0,288	0,899	0,223	0,953
<i>HOMA-β</i>	-0,248	0,825	-0,029	0,884
<i>AUC insulina</i>	-0,276	0,988	-0,207	0,329

* **AUC GLP-1 (min·pmol/L).** Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dl).** Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min pmol/L).** Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR.** Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA-β.** Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

En el modelo de regresión lineal múltiple de la tabla 4.10, la edad ($p=0,011$) aparece como variables predictoras del área bajo la curva de GLP-1 en mujeres con antecedentes de DMG que

presentan metabolismo hidrocarbonado normal en la reevaluación posparto, y el perímetro abdominal ($p=0,02$) como variable predictora del área bajo la curva de GLP-1 en mujeres con antecedentes de DMG y con alteración en el metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto. El resto de variables no predicen al área bajo la curva de GLP-1 ni el incremento de GLP-1 en estos subgrupos de pacientes.

Tabla 4.11. Regresión lineal múltiple según alteración del metabolismo hidrocarbonado.

<i>Variable independiente: Δ GLP-1 (pmol/L)</i>				
	SOG NORMAL <i>r= 0,665 r²= 0,433</i>		SOG PATOLÓGICA <i>r= 0,861 r²= 0,741</i>	
Variables predictoras o independientes	Beta	p	Beta	p
Edad	-0,32	0,285	-0,316	0,027*
Cintura	-0,275	0,420	-0,369	0,201
IMC	-0,212	0,52	-0,658	0,001**
TAS	-0,13	0,598	-0,059	0,745
TAD	-0,100	0,621	0,036	0,237
AUC SOG	-0,218	0,309	-0,246	0,133
TGs	-0,023	0,345	0,416	0,005**
c-HDL	-0,090	0,722	-0,552	0,001**
HOMA-IR	-0,388	0,60	0,158	0,386
HOMA-β	-0,254	0,721	0,043	0,536
AUC insulina	-0,254	0,401	-0,293	0,286

* Δ GLP-1 (pmol/L). Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC SOG (min·mg/dl)**. Área bajo la curva de glucosa tras el test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto anual. **AUC insulina (min·pmol/L)**. Área bajo la curva de insulina tras el test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto anual. **HOMA-IR**. Modelo de evaluación del grado de RI en ayunas. **HOMA- β** . Modelo de evaluación de la secreción basal de insulina.

En el modelo de regresión lineal múltiple de la tabla 4.11, ninguna variable explica de forma significativa el incremento de GLP-1 en mujeres con antecedentes de DMG que presentan metabolismo hidrocarbonado normal en la reevaluación posparto.

Sin embargo, la edad ($p=0,027$), el IMC en la reevaluación posparto ($p=0,001$) y los niveles de TGs ($p=0,005$) y de c-HDL ($p=0,001$) se comportan como variables predictoras del incremento de GLP-1 en mujeres con antecedentes de DMG y alteración del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto.

4.5. GLP-1 y obesidad.

Tabla 4.12. Niveles de GLP-1 según IMC.

	n	Grupo 1 NORMOPESO- SOBREPESO (n=26)	n	Grupo 2 OBESAS (n=22)	<i>p</i>
<i>pmol/L</i>		Media (DE)		Media (DE)	
GLP-1 0'	26	1.233,4 ± 574,6	22	988,4 ± 593,8	0,075
GLP-1 30'	26	1.378,4 ± 599,9	22	1.069,1 ± 590,0	0,072
GLP-1 60'	26	1.361,3 ± 667,1	22	995,8 ± 596,3	0,047*
GLP-1 120'	26	1.362,0 ± 824,5	22	841,4 ± 574,9	0,022*
AUC GLP-1	26	11.7921 ± 62.393	22	80.733 ± 46.277	0,023*
ΔGLP-1	26	174,6 ± 262,0	22	-21,3 ± 297,9	0,031*

* **ΔGLP-1 (pmol/L).** Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. **AUC GLP-1 (min-pmol/L).** Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

Tabla 4.12. Niveles de GLP-1 tras el test de SOG con 75g. de glucosa en pacientes obesas ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) y en pacientes no obesas $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$.

El grupo de pacientes obesas presentó respecto al grupo de no obesas, niveles de GLP-1 basal ($988,4 \pm 593,8 \text{ pmol/L}$ vs $1.233,4 \pm 574,6 \text{ pmol/L}$; $p=0,075$) y a los 30' ($1.069,1 \pm 590,0 \text{ pmol/L}$ vs $1.378,4 \pm 599,9 \text{ pmol/L}$; $p=0,072$) numéricamente inferiores, y niveles significativamente inferiores de GLP-1 a 60' ($995,8 \pm 596,3 \text{ pmol/L}$ vs $1.361,3 \pm 667,1 \text{ pmol/L}$; $p= 0,047$), GLP-1 a 120' ($841,4 \pm$

574,9 pmol/L vs $1.362,0 \pm 824,5$ pmol/L; $p=0,022$), área bajo la curva de GLP-1 (80.733 ± 46.277 min·pmol/L vs 11.7921 ± 62.393 min·pmol/L; $p=0,023$) y del incremento de GLP-1 ($-21,3 \pm 297,9$ pmol/L vs $174,6 \pm 262,0$ pmol/L; $p=0,031$).

Tabla 4.13. Niveles de GLP-1 en mujeres sanas y mujeres con test de SOG patológico reclasificadas según el grado de IMC.

pmol/L	SOG NORMAL		p	SOG PATOLÓGICA		p
	NORMOPESO-SOBREPESO (n=14)	OBESAS (n=9)		NORMOPESO-SOBREPESO (n=12)	OBESAS (n=13)	
GLP-1 0'	1.105±585	903±476	0,41	1.382±547	1.046±675	0,11
GLP-1 30'	1.283±617	929±496	0,14	1.489±585	1.165±648	0,19
GLP-1 60'	1.216± 683	914±536	0,37	1.530±633	1.052±649	0,09
GLP-1 120'	1.217±862	912±572	0,41	1.531±780	792±595	0,03*
AUC GLP-1	103.868±66.215	82.567±45.933	0,41	134.316±55.868	79.464±4.8341	0,02*
ΔGLP-1	197±244	8,0±170	0,05	148±290	-41±367	0,23

* ΔGLP-1 (pmol/L). Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual. AUC GLP-1 (min·pmol/L). Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

Tabla 4.13. Niveles de GLP-1 en los subgrupos de pacientes según el grado de IMC y los criterios del test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto. 14 fueron mujeres no obesas y sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 9 obesas sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 12 no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado y 13 obesas y con trastorno del metabolismo hidrocarbonado.

No se observaron diferencias significativas en los niveles de GLP-1 entre pacientes obesas con y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

Las pacientes obesas con trastornos del metabolismo hidrocarbonado presentaron niveles significativamente inferiores de GLP-1 a 120' (792 ± 595 pmol/L vs 1.531 ± 780 pmol/L; $p=0,034$) y del área bajo la curva de GLP-1 (79.464 ± 4.8341 min·pmol/L vs 134.316 ± 55.868 min·pmol/L; $p=0,026$) que las pacientes no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado, y niveles numéricamente inferiores de GLP-1 a 60' (1.052 ± 649 pmol/L vs 1.530 ± 633 pmol/L; $p=0,092$).

Tabla 4.14. Niveles de GLP-1 en pacientes obesas y no obesas reclasificadas según el test de SOG.

pmol/L	NORMOPESO-SOBREPESO			OBESAS		
	SOG NORMAL (n=14)	SOG PATOLOGICA (n=12)	p	SOG NORMAL (n=9)	SOG PATOLOGICA (n=13)	p
GLP-1 0'	1.105±585	1.382±547	0,13	903±476	1.046±675	0,61
GLP-1 30'	1.283±617	1.489±585	0,30	929±496	1.165±648	0,44
GLP-1 60'	1.216± 683	1.530±633	0,12	914±536	1.052±649	0,61
GLP-1 120'	1217±862	1.531±780	0,41	912±572	792±595	0,76
AUC GLP-1	103.868±66.215	134.316±55.868	0,13	82.567±45.933	79.464±4.8341	0,81
ΔGLP-1	197,2±244,4	148,2±290,0	0,57	8,08±170,2	-41,8±367,2	0,61

* **ΔGLP-1 (pmol/L).** Incremento de GLP-1 ($GLP-1_{120} - GLP-1_0$) en la reevaluación posparto anual.
AUC GLP-1 (min·pmol/L). Área bajo la curva de GLP-1 en la reevaluación posparto anual.

Tabla 4.14. Niveles de GLP-1 en los subgrupos de pacientes según el grado de IMC y los criterios del test de SOG con 75g. de glucosa en la reevaluación posparto. 14 fueron mujeres no obesas y sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 9 obesas sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado, 12 no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado y 13 obesas y con trastorno del metabolismo hidrocarbonado.

No se observaron diferencias significativas en los niveles de GLP-1 entre pacientes no obesas con y sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Tampoco se apreciaron estas diferencias entre mujeres obesas sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado y aquellas que si lo presentaban.

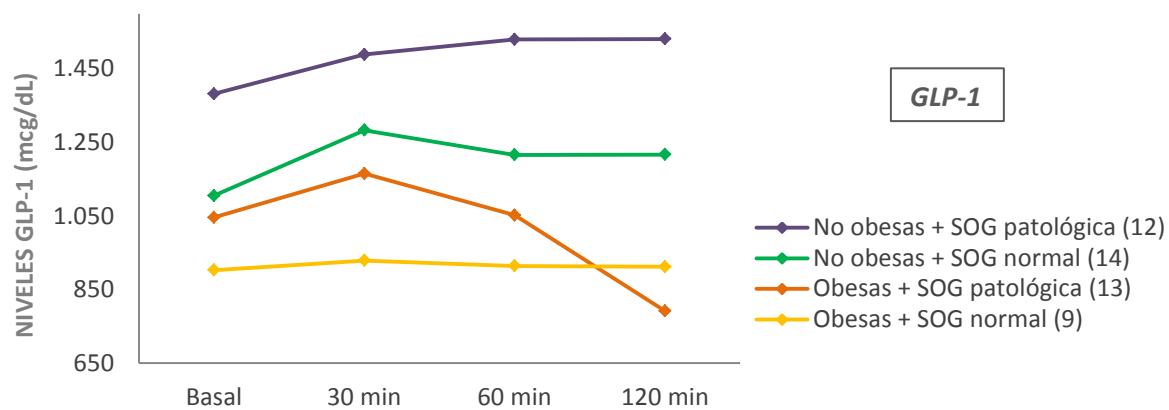


Figura 5. Niveles de GLP-1, en pacientes no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado (línea morada), pacientes no obesas sin trastorno del metabolismo hidrocarbonado (línea verde), pacientes obesas y con trastorno del metabolismo hidrocarbonado (línea naranja) y pacientes obesas sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado (línea amarilla).

DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. Variables utilizadas en la reevaluación posparto del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con antecedentes de DMG.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (311), la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (312), y la V Conferencia Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional (313) recomienda el seguimiento a largo plazo para las mujeres con DMG utilizando el test de SOG 75 g. de glucosa. Este seguimiento a largo plazo es esencial, y la reevaluación del estado glucémico debe hacerse cada 3 años en caso de situación glucídica normal, y anual en los casos de categorías de aumento de riesgo de diabetes (GBA o ITG, o HbA1c $\geq 5,7\%$ y $< 6,5\%$), ya que un test de screening posparto negativo solo excluye la presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2 en el momento de la prueba (1).

Aunque el diagnóstico de la diabetes también puede realizarse mediante la determinación de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c, hay datos que demuestran que solo un 31% de los adultos con GBA (100-125 mg/dL) tuvo ITG (glucosa 2 horas tras SOG 75g. entre 140-199 mg/dl) y solo el 58% de los adultos con ITG tuvieron GBA (314). El Instituto Nacional para la Salud de Reino Unido recomienda el cribado con una prueba de glucosa en ayunas seis semanas tras el parto en pacientes con antecedentes de DMG (315). Sin embargo, McClean (316) concluye que la determinación de glucosa en ayunas posparto por sí sola no es lo suficientemente sensible para clasificar con precisión el estado de tolerancia a la glucosa en esta población, y que se necesita un test de SOG para facilitar la detección y el tratamiento precoz.

Durante la última década, la ADA ha actualizado sus recomendaciones para el cribado del trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Anteriormente, para identificar a los pacientes con alto riesgo de diabetes, la ADA prefería usar los criterios de glucosa plasmática, ya fuese el test de glucosa en ayunas o el test de SOG. Sin embargo, estas pruebas precisan de un ayuno de al menos 8 horas antes de su realización. Puesto que la determinación de HbA1c no precisa esta condición, tiene importantes ventajas prácticas sobre la SOG, y se está convirtiendo en el test de elección para diagnosticar trastornos del metabolismo hidrocarbonado (1).

Las mujeres que han tenido DMG tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar DM2 (237), de ahí la importancia de su reevaluación. Uno de los principales problemas de la reevaluación posparto en estas pacientes es que dejan de asistir a la visita de control tras el parto, por lo que se debe encontrar el mecanismo para capturar un gran número de mujeres que asistan a una visita de seguimiento, y utilizar test diagnósticos capaces de detectar el mayor número posible de pacientes que están en riesgo de desarrollar DM2.

Tras la estandarización del test de HbA1c, ésta se ha convertido en una prueba muy atractiva para diagnosticar tanto diabetes como prediabetes, ya que es fácil de realizar, no requiere ayuno, se mantiene relativamente estable tras la extracción sanguínea y tiene menos variación interindividual en comparación con la glucemia plasmática. La HbA1c refleja los niveles de glucosa en sangre a largo plazo y se ve menos afectada por el estrés físico/emocional en comparación con el test de SOG. Por todo esto, la HbA1c podría ser una solución al problema que presentan las mujeres con DMG para su control después del parto. Sin embargo, el test diagnóstico utilizado debe ser capaz de detectar trastornos del metabolismo hidrocarbonado en las primeras etapas de su desarrollo.

En nuestro grupo de mujeres con antecedentes de DMG, 21 mujeres (45.7%) presentaron tolerancia normal a la glucosa en el test de SOG con 75g. de glucosa, mientras que 25 mujeres (54.3%) tuvieron trastorno del metabolismo hidrocarbonado (concretamente, 20 mujeres (43.5%) prediabetes y 5 mujeres (11.9%) diabetes). Y según el test de HbA1c, 35 mujeres (76.1%) presentaron tolerancia normal a la glucosa y 11 mujeres (23.9%) tuvieron trastornos del metabolismo hidrocarbonado. A diferencia del test de SOG, la HbA1c no detectó a ninguna paciente con criterio de diabetes (0%), por lo que el total de mujeres con trastornos del metabolismo hidrocarbonado (23.9%) fueron clasificadas como prediabéticas.

Según los resultados del coeficiente Kappa ($k=0.251$, $p=0.036^*$), el grado de concordancia entre el diagnóstico del trastorno del metabolismo hidrocarbonado según los criterios del test de SOG y del test de HbA1c, fue débil ($k=0.21-0.4$). Estos resultados reflejan la discordancia que existe entre las diferentes pruebas diagnósticas, así como la infraestimación del test de HbA1c para diagnosticar trastornos del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con antecedentes de DMG. De hecho, un alto porcentaje de mujeres que habrían sido etiquetadas por el test de SOG como pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado, fueron diagnosticadas de estado metabólico normal.

Un estudio de mujeres con antecedentes de DMG evaluadas entre 6 semanas y 36 meses tras el parto también demostró que la HbA1c fue solo moderadamente sensible para detectar una tolerancia anormal a la glucosa (317). Mann y colaboradores (318) demostraron que si se utiliza solo la prueba de HbA1c se podría diagnosticar inapropiadamente a muchos pacientes con prediabetes al clasificarlos como normales. Sin embargo, un estudio reciente (317) encontró que la concordancia entre el test de SOG y de HbA1c es suficiente para detectar la tolerancia anormal a la glucosa en mujeres con antecedentes de DMG, aunque se recomiendan más estudios para poder determinar la prueba óptima. Katon y colaboradores (319) establecieron que es importante tener

en cuenta el contexto y el momento de la determinación de la HbA1c a la hora de interpretar estos resultados contradictorios, y después de analizar varios estudios sugirieron que un criterio más restrictivo para el diagnóstico de la DMG podría conducir a una mejor asociación entre HbA1c y glucosa anormal en el posparto. El test de SOG es, por tanto, la forma más sensible para diagnosticar la situación de prediabetes y diabetes en mujeres con antecedentes de DMG (314,317).

La identificación temprana de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado podría contribuir a la realización de estrategias de prevención más precoces, sin embargo nuestras pacientes fueron reevaluadas al año del parto ya que el riesgo de desarrollo de DM2 tiene una incidencia acumulada que aumenta en el primer año tras el parto (280).

La contribución de las excursiones pre y postprandial de glucosa a los niveles de HbA1c es controvertida. Algunos autores han sugerido que cuando los niveles de HbA1c son inferiores a 7,3%, la glucosa postprandial contribuye aproximadamente el 70% para inducir el aumento de los niveles de HbA1c (320). Una posible explicación de la discrepancia en nuestros resultados puede ser que, en nuestra población de estudio, los niveles de glucosa más elevados se encontraron en el estado preprandial, y se necesitan excursiones postprandiales de glucosa más altas para que puedan observarse niveles de HbA1c más elevados.

Por otro lado, pensamos que en nuestro grupo de pacientes, el test de SOG no está sobrediagnosticando a las pacientes con antecedentes de DMG, ya que las mujeres que presentaron trastorno del metabolismo hidrocarbonado por el test de SOG, también presentaron mayor porcentaje de insulinización durante la gestación, y asociaban en la reevaluación posparto niveles elevados de TG y de RI, en comparación con las pacientes sanas.

2. Variables que predicen el desarrollo de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con DMG.

Varios estudios (281,284,285) han intentado identificar predictores clínicos para el desarrollo posterior de DM2. Algunos factores predictivos se han conseguido asociar de forma consistente, mientras que en otros la asociación está más discutida.

En nuestro estudio, del total de 48 mujeres estudiadas con antecedentes de DMG, 25 pacientes (52%) tuvieron trastorno del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto con SOG

75g. (20 pacientes prediabetes y 5 pacientes DM2). Encontramos que 2 variables clínicas (necesidades de insulinización e incremento de IMC en la reevaluación anual posparto respecto al IMC pregestacional) podrían identificar durante el embarazo a aquellas mujeres con riesgo significativamente aumentado para el desarrollo de trastornos del metabolismo hidrocarbonado tras el parto. Ambos parámetros fueron fáciles de identificar durante la gestación y estaban relacionados con el grado de hiperglucemia y con la obesidad. Las variables predictoras de diabetes mellitus posparto que hemos identificado en nuestro estudio son similares, en parte, a las variables que han sido identificadas previamente por otros grupos.

El grado de intolerancia a la glucosa en el embarazo puede considerarse el factor más relevante de todos, ya sea a través de la glucemia basal, la glucemia postprandial y/o la SOG empleada en el diagnóstico de la DMG. La hiperglucemia en ayunas generalmente indica una alteración metabólica más importante que el nivel de glucosa postprandial, pues se cree que refleja la RI en lugar de la anormalidad de la célula β . La glucemia en ayunas como predictor de DM2 se ha estudiado con más frecuencia que la glucemia a 1 hora y a 2 horas.

En el grupo total de nuestras pacientes se observó una correlación positiva y significativa entre los niveles de glucemia basal durante el test de SOG con 100 g. realizado durante la gestación y los niveles de glucemia basal en la reevaluación posparto. Sin embargo, la glucemia basal media del total de pacientes en el test de SOG usado para el diagnóstico de diabetes durante el embarazo fue 89 mg/dL, y en el grupo que presentó DMG fue de 96 mg/dl. 23 pacientes (50%) presentaron una glucemia basal durante la gestación < 95 mg/dL y de éstas, 11 pacientes (47,8%) presentaron trastorno el metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto; mientras que 13 pacientes (28%) presentaron glucemias durante el embarazo entre 95-105 mg/dL y 6 pacientes (46,1%) desarrollaron trastorno el metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto. Por lo que en nuestro grupo, la mayoría de las pacientes con DMG que presentaron una reevaluación posparto patológica, tuvieron niveles de glucemia basal relativamente bajos. Estudios previos han descrito que un nivel de glucosa plasmática en ayunas alto durante el embarazo es el mejor predictor de diabetes mellitus después del parto: solo el 0,5% de las mujeres con glucemia plasmática en ayunas ≤ 95 mg/dL, tiene diabetes mellitus en la reevaluación posparto, el 6% de las mujeres con glucemia entre 95-108 mg/dl tiene diabetes en la reevaluación posparto, y el 37% de las mujeres cuyo nivel de glucemia plasmática en ayunas durante el embarazo supera los 121 mg/dL presenta diabetes en la SOG posparto. Si la glucemia en ayunas alcanza los 105 mg/dL, las OR ajustadas se incrementan 2,4 veces en comparación con los niveles de glucemia en ayunas inferiores a 105 mg/dL (285). Otro estudio demostró que la glucosa plasmática a 1 hora también se comporta

como predictor de DM2, y que sin embargo, la glucosa plasmática a 2 horas no es predictiva. No obstante, este estudio concluye que son necesarios nuevos estudios de validación para confirmar que la glucemia a 1 hora es buen predictor del desarrollo de DM2 (286). Fisiológicamente, se cree que la glucosa plasmática a 1 hora refleja la primera fase de secreción de insulina, y que ésta es deficiente en pacientes con DMG y DM2, pudiendo explicar mejor su aparente valor predictivo (287). En nuestro caso, no se observaron correlaciones significativas entre los niveles de glucemia basal en la reevaluación posparto y los niveles de glucemia 60' ni 120' tras el test de SOG de 100g. en el grupo total de pacientes. Solo se apreciaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de glucemia 120' tras la SOG de 100g. y los niveles de glucemia basal en la reevaluación posparto en el grupo de mujeres que tuvieron el test de SOG patológico en dicha reevaluación, pero esta correlación no se apreció en la glucemia a 60'.

En estudios anteriores, el grado de obesidad y el incremento de peso en el posparto inmediato, así como la distribución abdominal de la grasa, han sido considerados factores predictivos para el desarrollo a largo plazo de DM2 (289). Por otro lado, el aumento del IMC se asoció con un aumento de riesgo de desarrollar DM2, aunque el riesgo no parece ser constante, sino que aumenta solo tras 5-7 años desde el embarazo (286). En nuestro grupo de estudio el incremento del IMC durante la gestación correlacionaba positivamente con los parámetros diagnósticos de DM2 (glucemia basal y AUC SOG 75g.), y el análisis multivariante demostró que el incremento de IMC se comporta como variable predictora del trastorno del metabolismo hidrocarbonado tras el parto.

La necesidad de tratamiento insulínico, reflejo de una mayor disfunción metabólica, predice el desarrollo futuro de DM2 (290). El uso de insulina en el embarazo ha sido asociado de forma inconsistente con el desarrollo de DM2 a largo plazo. Algunos estudios han demostrado que es un factor predictivo (284,291,292), mientras que otros no han encontrado ninguna asociación (293,294). El uso de insulina en el embarazo fue el predictor más fuerte para el desarrollo a largo plazo de DM2, con un cociente de riesgos instantáneos de 3,5 en el estudio de Lee y colaboradores (286). En nuestras pacientes, el grupo de mujeres que precisaron insulinización durante el embarazo difería significativamente de aquellas que solo tuvieron tratamiento dietético, en los niveles de glucemia a 120' y en el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75g. usado en la reevaluación posparto. Además en nuestro análisis de regresión logística la necesidad de insulinización se comportó como factor predictor del desarrollo futuro de trastornos del metabolismo hidrocarbonado. No obstante, cabe destacar que el uso de la insulina durante el embarazo para el manejo de la DMG depende en gran medida de la preferencias del

médico/paciente y de los protocolos locales; por lo que, tal vez no sorprenda que la asociación sea inconsistente en diferentes poblaciones de estudio.

La edad materna se ha asociado de forma más variable con el desarrollo futuro de DM2 (299). En nuestro análisis, la edad correlacionaba positiva y significativamente con los niveles de glucemia a 120' y con el área bajo la curva de glucosa del test de SOG con 75g. de glucosa usado en la reevaluación posparto. No obstante el hecho de que no existieran diferencias significativas entre grupos respecto a esta variable y la fuerza de otras variables como la necesidad de insulinización y el incremento del IMC tras el parto, justificarían que en el análisis de regresión múltiple la edad materna no fuese considerada definitivamente como predictor de DM2.

No hemos encontrado una asociación entre las características macrosómicas del recién nacido en el parto, los antecedentes familiares de DM2 y los antecedentes de DMG, con el desarrollo de diabetes posparto. Los datos publicados en otros estudios sobre el valor predictivo del peso del recién nacido son inconsistentes. Cuando éste no está ajustado por edad gestacional, el peso al nacer > 4 kg ha sido variablemente asociado (292) con el posterior desarrollo de la tolerancia anormal a la glucosa. Cuando se ajusta por edad gestacional, un estudio ha demostrado una asociación positiva (287) y otro ninguna asociación (284). Otros factores como la multiparidad, los antecedentes familiares de DM2 o personales de DMG, el antecedente de macrosomía fetal o la finalización de la gestación por cesárea se han descrito como factores predictores de desarrollo de DM2 pero con una asociación más incierta.

Los parámetros predictivos que hemos identificado en nuestro estudio se obtienen de forma rutinaria durante el diagnóstico y tratamiento de la DMG, y pueden ser utilizados para identificar antes del parto a mujeres de muy alto riesgo para desarrollar DM2 en el posparto. La necesidad de insulinización y el incremento del IMC durante el embarazo fueron los parámetros de mayor riesgo para el desarrollo de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación anual de nuestras pacientes. Teniendo en cuenta estos parámetros podemos ayudar a las pacientes en el asesoramiento de su riesgo individual mientras están embarazadas, motivadas, y bajo cuidados médicos frecuentes. La introducción de este concepto durante el embarazo, especialmente en mujeres de alto riesgo, mejoraría el seguimiento médico después del parto.

3. Secreción de GLP-1 en pacientes con y sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

Se ha descrito una reducción significativa del efecto incretina en pacientes con DM2, es decir, una reducción de la secreción de insulina postprandial mediada por hormonas intestinales (175). Mientras que las dos hormonas incretinas, GIP y GLP-1 son responsables del 50-70% de la respuesta insulínica postprandial en individuos sanos, su contribución a la respuesta insulínica tras la ingesta oral de glucosa puede equivaler a un 20-30 % en los pacientes con DM2 (175). Este deterioro podría deberse a una alteración en la secreción de las hormonas incretinas (deficiencia de la hormona) y/o a una acción insulínica defectuosa de las mismas (resistencia a la hormona). Por otro lado, podría plantearse si este deterioro del efecto incretina en pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado, podría ser un defecto primario que preceda al desarrollo de DM2, o secundario a la propia hiperglucemia.

Los estudios que investigan pacientes con DM2 de reciente diagnóstico y con niveles de HbA1c relativamente bajos, encuentran a menudo respuestas plasmáticas de GLP-1 normales durante la SOG (187,188), el test de comida (189) o ambos (70). Además, algunos estudios, en pacientes bien controlados (HbA1c < 7%) con una duración relativamente corta de la diabetes (< 48 meses) han demostrado un aumento de la respuestas de GLP-1 después de la SOG (82,190) o del test de comida líquida (178,191).

Nuestros resultados concuerdan con estos estudios, ya que en la reevaluación posparto no se encontraron diferencias significativas en la secreción de GLP-1 en ninguno de los puntos tras la sobrecarga oral con 75g. de glucosa (basal, 30 min, 60 min y 120 min), ni en el área bajo la curva de GLP-1, ni en el incremento de GLP-1 entre pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado y pacientes sanas. Al clasificar a las pacientes que presentaron trastorno del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con prediabetes o DM2, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre grupos en ninguno de estos parámetros. Sin embargo, a pesar de no alcanzarse significación estadística, se apreció una tendencia general al aumento de secreción de GLP-1 en las pacientes con trastorno del metabolismo hidrocarbonado (fundamentalmente a expensas del grupo con prediabetes).

Otros estudios (los primeros en usar ensayo específico de GLP-1), demostraron una respuesta de GLP-1 plana tras el test de comida en pacientes mayores (> 50 años), obesos, con tiempo de evolución de diabetes prolongado (> 49 meses) y con HbA1c (> 8%) y glucemias plasmáticas en ayunas relativamente altas (69,156,180).

Teniendo en cuenta esta variedad de resultados, podría plantearse que el perfil de secreción de GLP-1 cambiara durante la progresión de la DM2. Al igual que ocurre con el estado de hiperinsulinismo asociado a la RI en las primeras etapas de la DM2 (seguido de una hiposecreción de insulina en etapas posteriores), cabe plantear la hipótesis de que en las primeras etapas de la diabetes exista una secreción compensatoria de GLP-1 por la células L, seguida del 'agotamiento' de la misma cuando la enfermedad progresa y el control glucémico se deteriora, como sugieren los experimentos animales in vitro (192). No obstante, la idea de que el agotamiento de la célula L forma parte de la historia natural de la DM2 puede parecer especulativa.

Varias líneas apoyan que la pérdida del efecto incretina es secundaria al desarrollo de la diabetes en lugar de tratarse de un defecto primario determinado genéticamente y presente en todos los individuos al inicio de la enfermedad. En estudios de familiares de primer grado de pacientes con DM2, el efecto incretina y las respuestas secretoras de GIP y GLP-1 fueron normales (84). Otros estudios no mostraron diferencias en la secreción de insulina en respuesta a GIP administrado por infusión continua durante un clamp hiperglucémico o como bolo intravenoso en estado de ayuno, entre mujeres con antecedentes de DMG y sujetos control. Del mismo modo, los niveles de GLP-1 y GIP tras la ingesta oral de glucosa fueron normales en las mujeres con antecedentes de DMG (208). Sin embargo, otros estudios encuentran una reducción del efecto insulínico de GLP-1 en sujetos con intolerancia oral a la glucosa y por tanto un deterioro del efecto incretina (219).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que solo disponemos de niveles de GLP-1 e insulina en sangre tras la sobrecarga oral con glucosa, pero no se determinaron estos niveles tras la infusión intravenosa, por lo que no podemos conocer si el efecto incretina pudiera estar alterado como consecuencia de un defecto en la acción de GLP-1 a pesar de mantenerse niveles normales del mismo.

Una de las ventajas de nuestro grupo fue que las pacientes no habían tomado tratamiento hipoglucemiantes previo a la evaluación como ocurre en otros estudios, pues muchos de estos tratamientos tienen un efecto positivo sobre la liberación de GLP-1 como ocurre con metformina e insulina (70,343). En nuestro estudio, al igual que en los estudios descritos se determinaron los niveles de GLP-1 total usando siempre ensayos específicos, aunque cabe destacar que los ensayos utilizados para medir estos niveles de GLP-1 total no fueron los mismos en los diferentes estudios. Por tanto, los niveles plasmáticos de GLP-1 pueden variar considerablemente entre ensayos a pesar de que presenten baja reactividad cruzada con otros péptidos como el glucagón. De acuerdo con esta idea, un estudio reciente sobre los ensayos disponibles de GLP-1 total mostró que en muestras idénticas de pacientes con DM2 algunos ensayos midieron niveles más altos, mientras

que otros midieron niveles plasmáticos de GLP-1 más bajos (198). Los estudios que evalúan la secreción de esta incretina usando ensayos de GLP-1 intactos a menudo se ven comprometidos por lecturas que están por debajo del límite inferior de detección y pueden producir resultados contradictorios debido a las altas variaciones inter-ensayo (198). Además, los cambios en las concentraciones de GLP-1 intacto son a menudo indetectable durante pequeñas comidas o tras SOG con dosis bajas (156). Por el contrario, las concentraciones plasmáticas de GLP-1 total incluyen la hormona intacta, y el metabolito primario inactivo de GLP-1 [GLP-1 (9-36)], que se elimina de forma más lenta haciendo que estos niveles sean mejores indicadores de una respuesta secretora integral.

Otra de las ventajas de nuestra población de estudio es que disponemos del mejor modelo para estudiar las primeras etapas del trastorno del metabolismo hidrocarbonado, sin embargo, hay que tener en cuenta que el grupo que denominamos como normal en la reevaluación posparto podría no ser exacto, ya que estas mujeres tenían una historia importante de riesgo determinada por los antecedentes familiares de diabetes y los personales de DMG, además de otros factores potencialmente influyentes como el grado de obesidad.

En definitiva, el trastorno del metabolismo hidrocarbonado no parece influir en la secreción de GLP-1, lo que sugiere que otras características de los pacientes con DM2 o prediabetes no representadas por las concentraciones de glucosa elevadas en ayuno o en estado postprandial, pueden determinar dicha secreción.

4. Variables predictoras de los niveles de GLP-1 en la reevaluación posparto.

En ausencia de una diferencia general en la respuesta secretora de GLP-1 entre pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado y pacientes sanas, hemos tratado de identificar las características de las participantes/pacientes que determinarían respuestas individuales de GLP-1.

En nuestra muestra total de pacientes se observó una relación negativa entre la secreción de GLP-1 y el área bajo la curva de insulina que persistía en el grupo de pacientes sanas y en el de pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado, y el análisis multivariante mostró al AUC de insulina como variable predictora de los niveles de GLP-1 (tanto AUC GLP-1 como Δ GLP-1) en la muestra total de pacientes. Esta relación es, en principio, algo no esperable en nuestro modelo, ya que implicaría que a mayores niveles de GLP-1 encontraríamos menores niveles de insulina. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Toft-Nielsen (69) en 2001, que

estudió la influencia de diferentes factores sobre la secreción de GLP-1 en un grupo de pacientes con diferentes grados de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en comparación con un grupo control. Nielsen explica que esta relación inversa entre AUC de insulina y AUC GLP-1 podría reflejar un efecto de retroalimentación negativa de la insulina sobre la secreción de GLP-1 no descrita hasta ahora. Aunque si tenemos en cuenta la hipótesis de una disminución del efecto incretina, podría plantearse la idea de la resistencia de la célula β al GLP-1 implicando de forma secundaria una disminución en la secreción insulínica.

Igualmente, observamos relaciones numéricas negativas entre IMC y perímetro abdominal con el incremento de GLP-1 en el total de pacientes, y nuestro análisis multivariante mostró que el IMC se comportaba como variable predictora negativa del incremento en los niveles de GLP-1. Respuestas reducidas de GLP-1 tras SOG se han observado principalmente en pacientes masculinos con DM2 y con obesidad severa (IMC > 35 kg/m²). También se ha descrito una asociación negativa entre las respuestas de GLP-1 y el IMC en otros estudios, que encuentran una secreción reducida de GLP-1 en pacientes con DM2 (179).

Diferentes artículos mostraron una respuesta de GLP-1 plana tras el test de comida mixta en mayores (> 50 años), pacientes obesos, con tiempo de evolución de diabetes prolongado (> 49 meses), y con HbA1c (> 8%) y glucemias plasmáticas en ayunas relativamente altas (69,156,180). De acuerdo con esto, en nuestro grupo de pacientes se observaron correlaciones numéricas negativas entre el AUC SOG y los niveles de GLP-1, aunque finalmente no se comportara con variable predictora de la secreción de esta incretina, probablemente debido a la uniformidad en el buen control metabólico que presentaban las pacientes derivado del diagnóstico precoz de la enfermedad, y al peso de otras variables como la obesidad. De la misma forma, la edad también correlacionó negativamente con el AUC GLP-1, y en el análisis multivariante se observó una tendencia de dicha variable para ser predictora de los niveles de AUC GLP-1, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística. No obstante, otros autores encuentran que los niveles de glucagón y AGL en ayunas, así como la edad y el sexo femenino, son predictores positivos de las concentraciones de GLP-1 (70).

Dado que la pérdida del efecto incretina parece secundaria al desarrollo de la diabetes, es importante determinar si la RI está asociada con el deterioro de dicho efecto. En un estudio previo, se indujo RI (mediante la administración de dexametasona) a pacientes sanos y a familiares de primer grado de pacientes con DM2 con objeto de que la RI inducida generara intolerancia a la glucosa en aproximadamente la mitad de los sujetos. Los individuos que solo desarrollaron RI, tuvieron una reducción significativa en el efecto incretina de $71 \pm 3\%$ a $58 \pm 5\%$, mientras que la

función de la célula β fue completamente normal. En el grupo que desarrolló intolerancia a la glucosa, el efecto incretina disminuyó de 67 ± 5 a $32 \pm 8\%$ (similar al efecto en individuos con DM2 manifiesta), pero esto se acompañaba de un claro deterioro en la función celular β . La alteración del efecto incretina en este estudio no implicó una reducción de la secreción de GIP ni de GLP-1, puesto que éstas no disminuyeron durante la SOG tras la administración de dexametasona, sino a la pérdida de las propiedades insulínótropas de ambas hormonas, que fue más pronunciada en el grupo con intolerancia a la glucosa (217).

En nuestro caso se observó una correlación negativa no significativa entre el incremento de GLP-1 y HOMA-IR en el total de pacientes, aunque en el análisis multivariante, HOMA-IR no demostró ser una variable predictora de la secreción de GLP-1. Estos resultados irían en contra de los descritos en otros estudios, y probablemente explicados porque a pesar de que se encontraron diferencias significativas en los niveles de HOMA-IR entre el grupo de pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado y el grupo con SOG normal (sin apreciarse diferencias en los niveles de HOMA- β), el grado de RI de nuestras pacientes quizás no fuese suficiente alto para influir en la secreción de GLP-1, haciendo que otras variables tuviesen un papel más importante.

En nuestro estudio, el análisis multivariante también determinó a los niveles de TGs y de c-LDL como variables predictoras del incremento en la secreción de GLP-1. Ningún estudio anterior parece demostrar la asociación de estas variables de forma aislada, no obstante teniendo en cuenta que ambos se incluyen en la definición de SM, podríamos considerar la influencia de dicho síndrome en la secreción de GLP-1. Recientemente un estudio ha demostrado una asociación inversa entre algunos de los componentes de SM (circunferencia abdominal, presión arterial sistólica, colesterol total y c-LDL) y los niveles basales de GLP-1, de manera que los pacientes obesos con SM tuvieron niveles de GLP-1 significativamente inferiores a aquellos sin SM. Por tanto, los niveles de GLP-1 se definen como un factor preventivo para el desarrollo de SM. No obstante los autores concluyen que partiendo de la asociación de niveles bajos de GLP-1 con una mayor incidencia de SM, se necesitarían más estudios en esta área para dilucidar los niveles y el papel de GLP-1 en la fisiopatología del SM en diferentes grupos de pacientes (227). Por otro lado, la asociación inversa de GLP-1 con los niveles de c-HDL encontrada en nuestras pacientes podría ser secundaria a la influencia de glucagón, glucocorticoides endógenos, y a la activación del sistema nervioso simpático (228).

En general, una vez expuestos gran parte de los factores que determinan la secreción de GLP-1 podemos explicar por qué algunos estudios encuentran diferencias en las respuestas secretoras de

GLP-1 en pacientes con trastorno del metabolismo hidrocarbonado y controles sanos mientras que otros no lo hacen, ya que la capacidad de predecir una respuesta de GLP-1 normal o alterada en pacientes con trastorno del metabolismo hidrocarbonado dependerá de la balanza individual de estos factores.

5. Niveles de GLP-1 y obesidad.

Una línea de investigación sugiere que el deterioro del efecto incretina no solo está presente en la DM2, sino también en los pacientes obesos sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado. Según esto, las incretinas podrían proporcionar un nexo de unión fisiopatológico entre la obesidad y la DM2.

Algunas evidencias sugieren que un efecto incretina reducido y la hiperglucagonemia basal constituyen los primeros pasos en la fisiopatología de la DM2 detectables en personas obesas que todavía tienen tolerancia normal a la glucosa (207), y se plantea que la reducción del efecto incretina en individuos obesos pueda ser el resultado de niveles alterados de hormonas incretinas y/o una reducción de su potencia insulínica.

No se han encontrado conclusiones definitivas en relación a los niveles de GLP-1 en la obesidad. Algunos estudios demuestran una reducción en los niveles postprandiales de GLP-1 en sujetos obesos en comparación con sujetos delgados (69,179,221,222). De hecho, en los dos estudios principales se encontró que la secreción postprandial de GLP-1 era inversamente proporcional al IMC (69,179). Sin embargo, otros estudios no han encontrado ninguna diferencia entre individuos obesos y delgados (156,207).

Hemos clasificado a nuestro grupo de pacientes atendiendo a la presencia o no de obesidad, de manera que del total de pacientes ($n= 48$), 26 fueron definidas como no obesas ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) y 22 pacientes como obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Según nuestros resultados las pacientes obesas presentaron niveles de GLP-1 significativamente inferiores a las no obesas en los cuatro puntos tras la SOG con 75g. (basal, 30 min, 60 min y 120 min), así como en el área bajo la curva de GLP-1 y en el incremento de GLP-1, por lo que estos resultados apoyarían a aquellos estudios que demuestran una reducción de los niveles postprandiales de GLP-1 en sujetos obesos.

Otra alternativa para la reducción del efecto incretina en obesos puede ser la reducción en la potencia insulínica de GLP-1. Knop et al. observaron que los grupos que mostraron un efecto

incretina reducido no presentaban una reducción en la secreción de hormonas incretinas, y concluyeron que la reducción del efecto incretina es secundario a la disminución de la capacidad de las células β para responder a las incretinas, probablemente a través de un defecto de detección (207). Esto podría ser el resultado del efecto de la RI y la lipotoxicidad en la célula β causadas por la obesidad, y puede representar un paso muy precoz en la fisiopatología de la DM2, aunque actualmente no se conoce en qué momento se deteriora la acción de la hormona incretina durante el desarrollo de la obesidad. Nuestros datos no van acorde con esta línea de investigación, pues si bien uno de los defectos de nuestro estudio es que no se determinó el efecto incretina a la vez que los niveles de GLP-1, las diferencias en las concentraciones de GLP-1 entre pacientes no obesas y obesas son suficientemente significativas para concluir que en este último grupo el déficit en la secreción sería el causante del deterioro del efecto incretina, o en última instancia una asociación entre el defecto secretor y el defecto insulínico.

Si clasificamos a nuestras pacientes teniendo en cuenta tanto la obesidad como la presencia o no de trastornos del metabolismo hidrocarbonado, encontramos que no se observan diferencias significativas en los niveles de GLP-1 entre mujeres no obesas sanas y mujeres no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Tampoco se aprecian estas diferencias entre mujeres obesas sanas y obesas con alteración del metabolismo de hidratos de carbono, ni entre mujeres obesas sanas y mujeres no obesas también sanas. Solo las mujeres obesas con trastornos del metabolismo hidrocarbonado presentan niveles significativamente inferiores en la fase tardía de secreción de GLP-1 y en el área bajo la curva de GLP-1, en comparación con las mujeres no obesas con trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Por lo tanto, son las pacientes obesas, sobre todo si tienen asociado un trastorno del metabolismo hidrocarbonado, las que presentan niveles de GLP-1 inferiores en comparación con las no obesas.

Ya en 2008 y como confirman nuestros resultados, Muscelli había identificado la obesidad y la DM2 como factores predictores independientes y aditivos del deterioro del efecto incretina (179), sin embargo, la secuencia causa-efecto sigue siendo desconocida. No obstante, el hecho de que la disfunción incretínica esté también presente en la obesidad, y la obesidad a menudo preceda a la diabetes, sugiere que la disfunción incretina también puede preceder a la DM2.

La causa de la reducción de los niveles de GLP-1 en la obesidad no se ha determinado de forma concluyente. Algunos datos sugieren que la secreción de GLP-1 puede estar reducida porque en la obesidad se altera la capacidad de respuesta de las células L a los carbohidratos (223). Este deterioro podría ser debido a la inhibición de la secreción de GLP-1 por los AGL circulantes (224).

Sin embargo, los niveles de AGL en ayunas no se correlacionan con la magnitud de la respuesta de GLP-1 (69).

Teniendo en cuenta que en nuestro análisis multivariante los niveles de TGs, c-HDL, e IMC se mostraban como variables predictoras del incremento de la secreción de GLP-1 tras la SOG, y que estos factores se incluyen en la definición de SM, podría plantearse que la base del defecto en la secreción de GLP-1 no sea en sí la presencia de obesidad o el trastorno del metabolismo hidrocarbonado, sino la presencia de un conjunto de características que definieran este SM.

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. El uso de la HbA1c como parámetro para evaluar el metabolismo hidrocarbonado en la reevaluación posparto de pacientes con antecedentes de DMG, infraestima significativamente la prevalencia de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado.
2. En nuestra serie, las variables que predicen el desarrollo de DM2 en pacientes con antecedentes de DMG son las necesidades de insulinización durante la gestación y el incremento en el índice de masa corporal en la reevaluación posparto anual respecto al índice de masa corporal pregestacional.
3. Las mujeres con antecedentes de DMG que en la reevaluación posparto anual presentan alteración del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes/DM2) no presentan diferencias significativas en la secreción de GLP-1 tras sobrecarga oral de glucosa en comparación con aquellas mujeres que, aun presentando antecedentes de DMG, no desarrollan trastornos del metabolismo hidrocarbonado.
4. Los parámetros relacionados con la respuesta de GLP-1 tras el test de sobrecarga oral de glucosa usado en la reevaluación posparto son: el índice de masa corporal, los niveles de triglicéridos y c-HDL, y el área bajo la curva de insulina.
5. Las pacientes obesas con antecedentes de DMG, sobre todo si tienen asociado un trastorno del metabolismo hidrocarbonado, son las que presentan menor respuesta incretínica tras el test de sobrecarga oral de glucosa en comparación con las pacientes no obesas.
6. Nuestros resultados apoyan el concepto de que no existe un defecto en la secreción incretínica en pacientes con y sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que la secreción incretínica no contribuye a la patogénesis de la DM2 que acontece tras la DMG.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 1 de Enero de 2013;36 (Supplement-1):S11-66.
2. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P, et al. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guía Study*. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Marzo de 2001;18(3):235-41.
3. Sergio Valdés, Gemma Rojo-Martínez y Federico Soriguer. Evolución de la prevalencia de la diabetes en población adulta española. *Med Clin*. 2007;129(9):352-5.
4. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. 10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Med Clínica*. Octubre de 2000;115(14):534-9.
5. A. Goday, E. Delgado, F. Díaz Cadórniga, P. De Pablos, J.A. Vázquez Y E. Soto. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002;49(4):113-26.
6. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care*. 1 de Septiembre de 2007;30(9):2258-63.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. Enero de 2012;55(1):88-93.
8. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006;20:15-24.
9. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. Julio de 2009;32(7):1327-34.
10. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Noviembre de 2003;26(11):3160-7.
11. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. Julio de 2010;33(7):1665-73.
12. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. Marzo de 2010;362(9):800-11.
13. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. Enero de 2011;40(1):11-7.
14. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. Julio de 2004;88(4):787-835.

15. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. Abril de 2009;58(4):773-95.
16. Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraber H, Wahren J. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes*. Febrero de 1999;48(2):292-8.
17. Lawrence J, Mandarino, Riccardo C, Bonadonna, Owen P, Mcguinness, Amy E, Halseth, David H, Wasserman. Regulation of Muscle Glucose Uptake In Vivo. *Handbook of Physiology, The Endocrine System, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. Enero de 2011;Supplement 21.
18. Bahl JJ, Matsuda M, DeFronzo RA, Bressler R. In vitro and in vivo suppression of gluconeogenesis by inhibition of pyruvate carboxylase. *Biochem Pharmacol*. 10 de Enero de 1997;53(1):67-74.
19. Massillon D, Barzilai N, Hawkins M, Prus-Wertheimer D, Rossetti L. Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion. *Diabetes*. Enero de 1997;46(1):153-7.
20. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 11 de Septiembre de 2014;8:1335-80.
21. Ralph A. DeFronzo, M.D., Eugenio Cersosimo, M.D. PhD, and Lawrence J. Mandarino, Ph.D. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus 6. 15 de Diciembre de 2011;
22. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Febrero de 2006;7(2):85-96.
23. Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, Sherwin RS, DeFronzo RA. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *J Soc Gynecol Investig*. Octubre de 1995;2(5):708-15.
24. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. Enero de 2003;52(1):102-10.
25. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Enero de 2003;284(1):E7-12.
26. Gautier JF, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Cavaghan M, Polonsky KS, Bogardus C, Pratley RE. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*. Agosto de 2001;50(8):1828-33.
27. Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S,. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet*. Febrero de 2007;39(2):218-25.
28. Bernard C, Berthault MF, Saulnier C, Ktorza A. Neogenesis vs. apoptosis As main components of pancreatic beta cell ass changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats. *FASEB J*. Julio de 1999;13(10):1195-205.

29. Poitout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* Mayo de 2008;29(3):351-66.
30. Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, Marselli L, Masini M, Boggi U, Filipponi F, Weir GC, Eizirik DL, Cnop M. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia.* Diciembre de 2007;50(12):2486-94.
31. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell death. *Trends Endocrinol Metab.* Julio de 2011;22(7):266-74.
32. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* Julio de 2006;116(7):1802-12.
33. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* Septiembre de 2002;110(6):851-60.
34. Sharma RB, Alonso LC. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr Diab Rep.* Junio de 2014;14(6):492.
35. Nolan CJ, Madiraju MS, Delghingaro-Augusto V, Peyot ML, Prentki M. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes.* Diciembre de 2006;55 Suppl 2:S16-23.
36. Oh YS. Mechanistic insights into pancreatic beta-cell mass regulation by glucose and free fatty acids. *Anat Cell Biol.* Mayo de 2015;48(1):16-24.
37. Fernández MS. Human IAPP amyloidogenic properties and pancreatic β -cell death. *Cell Calcium.* Noviembre de 2014;56(5):416-27.
38. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zych K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest.* Julio de 1989;84(1):205-13.
39. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, Landau BR, Ferrannini E. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* Agosto de 2000;49(8):1367-73.
40. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest.* Julio de 1985;76(1):149-55.
41. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* Junio de 2003;10(3):311-23.
42. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-20.
43. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover and oxidation in humans. *Am J Physiol.* Noviembre de 1990;259(5 Pt 1):E736-5.

44. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹HNMR spectroscopy study. *Diabetologia*. 1999;42:113-116.
45. Schmitz-Peiffer C, Craig DL, Biden TJ. Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate. *J Biol Chem*. 20 de Agosto de 1999;274(34):24202-10.
46. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. Enero de 2002;51(1):7-18.
47. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Marzo de 2008;6(3):343-68.
48. Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab*. Febrero de 2008;34 Suppl 2:S49-55.
49. Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, Leonhardt W, Hanefeld M. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. Septiembre de 2005;54(9):1168-73.
50. Meier JJ, Kjems LL, Veldhuis JD, Lefèbvre P, Butler PC. Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion: further evidence for the inrailet insulin hypothesis. *Diabetes*. Abril de 2006;55(4):1051-6.
51. Meier JJ, Ueberberg S, Korbas S, Schneider S. Diminished glucagon suppression after β -cell reduction is due to impaired α -cell function rather than an expansion of α -cell mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Abril de 2011;300(4):E717-23.
52. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev*. Mayo de 2007;;28(3):253-83.
53. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, Dostou JM, Wittlin SD, Gosmanov NR, Welle SL, Gerich JE. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Enero de 2006;290(1):E67-E77.
54. Groop L, Lyssenko V. Genes and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. Junio de 2008;8(3):192-7.
55. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P,. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. Agosto de 2007;117(8):2155-63.
56. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. Mayo de 2008;40(5):638-45.
57. Kusari J, Verma US, Buse JB, Henry RR, Olefsky JM. Analysis of the gene sequences of the insulin receptor and the insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-4) in patients with

common-type non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* Octubre de 1991;88(4):1323-30.

58. Laakso M, Malkki M, Kekäläinen P, Kuusisto J, Deeb SS. Polymorphisms of the human hexokinase II gene: lack of association with NIDDM and insulin resistance. *Diabetologia.* Mayo de 1995;38(5):617-22.
59. Herrmann SM, Ringel J, Wang JG, Staessen JA, Brand E; Berlin Diabetes Mellitus (BeDiaM) Study. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes: The Berlin Diabetes Mellitus (BeDiaM) Study. *Diabetes.* Agosto de 2002;51(8):2653-7.
60. Sokolova EA, Bondar IA2, Shabelnikova OY2, Pyankova OV1, Filipenko ML3. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 Type Cohort and Meta-Analysis. *PLoS One.* 8 de Mayo de 2015;10(5):e0124662.
61. Tang ST, Shen XR, Tang HQ, Wang CJ, Wei W, Zhang Q, Wang Y. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in different populations: evidence based on 40 studies. *Endocr J.* 28 de Noviembre de 2014;61(11):1093-103.
62. Zhang RY, Bai JL, Yi HG, Zhao Y, Lin YD, Zhang TM, Chen F. Association between calpain-10 gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* Agosto de 2009;30(8):850-6.
63. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* Octubre de 1964;24:1076-82.
64. Meier JJ. The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Be Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Agosto de 2009;23(4):433-41.
65. Janssen P, Rotondo A, Mulé F, Tack J. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther.* Enero de 2013;37(1):18-36.
66. Gareth E. Lim1 and, Patricia L. Brubaker12. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell. *Diabetes.* Diciembre de 2006;vol. 55 no. Supplement 2 S70-S77.
67. Brubaker PL. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* Julio de 2006;1070:10-26.
68. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, Ahrén B; Northern Sweden Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care.* Septiembre de 2001;24(9):1640-5.
69. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Agosto de 2001;86(8):3717-23.
70. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, Meier JJ. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes.* Marzo de 2008;57(3):678-87.

71. Xiao Q, Boushey RP, Drucker DJ, Brubaker PL. Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans. *Gastroenterology*. Julio de 1999;117(1):99-105.
72. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. Mayo de 2011;60(5):1561-5.
73. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. Enero de 2007;117(1):13-23.
74. Reimann F, Gribble FM. Glucose-sensing in glucagon-like peptide-1-secreting cells. *Diabetes*. Septiembre de 2002;51(9):2757-63.
75. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 de Septiembre de 2007;104(38):15069-74.
76. Lauffer LM, Iakoubov R, Brubaker PL. GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes*. Mayo de 2009;58(5):1058-66.
77. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med*. Enero de 2005;11(1):90-4.
78. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology*. Octubre de 1986;119(4):1467-75.
79. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology*. Abril de 1999;140(4):1687-94.
80. Anini Y, Brubaker PL. Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells. *Endocrinology*. Julio de 2003;144(7):3244-50.
81. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Enero de 1993;91(1):301-7.
82. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, Doyle ME, Juhaszova M, Petraki K, Egan JM. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Marzo de 2006;290(3):E550-9.
83. Nauck MA, Siemsglüss J, Orskov C, Holst JJ. Release of glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in response to oral glucose after upper and lower intestinal resections. *Z Gastroenterol*. Marzo de 1996;34(3):159-66.
84. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral

glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept.* 15 de Noviembre de 2004;122(3):209-17.

85. Mortensen K, Petersen LL, Ørskov C. Colocalization of GLP-1 and GIP in human and porcine intestine. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;921:469-72.
86. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* Mayo de 2007;132(6):2131-57.
87. Tornehave D, Kristensen P, Rømer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *J Histochem Cytochem.* Septiembre de 2008;56(9):841-51.
88. Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, Vyas TB, Rizkalla G, Wang H, Demchyshyn L, Yang ZJ, Kamboj RK, Chen H, McCallum K, Sumner-Smith M, Drucker DJ, Crivici A. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 de Febrero de 1999;96(4):1569-73.
89. Lovshin J, Estall J, Yusta B, Brown TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. *J Biol Chem.* 15 de Junio de 2001;276(24):21489-99.
90. Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantáske R, Sharma S, Demchyshyn L, Asa SL, Drucker DJ. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology.* Septiembre de 2000;119(3):744-55.
91. Nelson DW, Murali SG, Liu X, Koopmann MC, Holst JJ, Ney DM. Insulin-like growth factor I and glucagon-like peptide-2 responses to fasting followed by controlled or ad libitum refeeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Abril de 2008;294(4):R1175-84.
92. Bahrami J, Yusta B, Drucker DJ. ErbB activity links the glucagon-like peptide-2 receptor to refeeding-induced adaptation in the murine small bowel. *Gastroenterology.* Junio de 2010;138(7):2447-56.
93. Ørskov C, Hartmann B, Poulsen SS, Thulesen J, Hare KJ, Holst JJ. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. *Regul Pept.* 15 de Enero de 2005;124(1-3):105-12.
94. Guan X, Karpen HE, Stephens J, Bukowski JT, Niu S, Zhang G, Stoll B, Finegold MJ, Holst JJ, Hadsell D, Nichols BL, Burrin DG. GLP-2 receptor localizes to enteric neurons and endocrine cells expressing vasoactive peptides and mediates increased blood flow. *Gastroenterology.* Enero de 2006;130(1):150-64.
95. Cinci L, Faussonne-Pellegrini MS, Rotondo A, Mulè F, Vannucchi MG. GLP-2 receptor expression in excitatory and inhibitory enteric neurons and its role in mouse duodenum contractility. *Neurogastroenterol Motil.* Septiembre de 2011;23(9):e383-92.
96. Dubé PE, Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2: multiple actions, multiple mediators. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Agosto de 2007;293(2):E460-5.
97. Rowland KJ, Brubaker PL. The «cryptic» mechanism of action of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Julio de 2011;301(1):G1-8.

98. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* Octubre de 2007;87(4):1409-39.
99. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes.* Diciembre de 1999;48(12):2270-6.
100. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* Diciembre de 2003;144(12):5149-58.
101. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem.* 3 de Enero de 2003;278(1):471-8.
102. Yang Z, Chen M, Carter JD, Nunemaker CS, Garmey JC, Kimble SD, Nadler JL. Combined treatment with lisofylline and exendin-4 reverses autoimmune diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 de Junio de 2006;344(3):1017-22.
103. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, Smith U, Yki-Järvinen H, Diamant M. Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Septiembre de 2011;34(9):2041-7.
104. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, Levin K, Lervang HH, Kølendorf K, Krarup T, Schmitz O, Zdravkovic M, Le-Thi T, Madsbad S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* Febrero de 2008;25(2):152-6.
105. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, Deng W, Kendall DM, Taskinen MR, Smith U, Yki-Järvinen H, Heine RJ. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* Mayo de 2009;32(5):762-8.
106. Klinger S, Poussin C, Debril MB, Dolci W, Halban PA, Thorens B. Increasing GLP-1-induced beta-cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling cAMP response element modulator-alpha and DUSP14. *Diabetes.* Marzo de 2008;57(3):584-93.
107. Cornu M, Yang JY, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-like peptide-1 protects beta-cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes.* Agosto de 2009;58(8):1816-25.
108. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Agosto de 2004;287(2):E199-206.
109. Lawrence MC, Bhatt HS, Easom RA. NFAT regulates insulin gene promoter activity in response to synergistic pathways induced by glucose and glucagon-like peptide-1. *Diabetes.* Marzo de 2002;51(3):691-8.

110. Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes*. Febrero de 2005;54(2):482-91.
111. Wohlfart P, Linz W, Hübschle T, Linz D, Huber J, Hess S, Crowther D, Werner U, Ruetten H. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J Transl Med*. 28 de Marzo de 2013;11:84.
112. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 24 de Agosto de 2004;110(8):955-61.
113. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. Diciembre de 2006;12(9):694-9.
114. Ban K, Kim KH, Cho CK, Sauvé M, Diamandis EP, Backx PH, Drucker DJ, Husain M. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. Abril de 2010;151(4):1520-31.
115. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci*. 14 de Octubre de 2013;7:181.
116. Seo S, Ju S, Chung H, Lee D, Park S. Acute effects of glucagon-like peptide-1 on hypothalamic neuropeptide and AMP activated kinase expression in fasted rats. *Endocr J*. Octubre de 2008;55(5):867-74.
117. Mietlicki-Baase EG, Ortinski PI, Rupprecht LE, Olivos DR, Alhadeff AL, Pierce RC, Hayes MR. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 de Diciembre de 2013;305(11):E1367-74.
118. Pérez-Tilve D, González-Matías L, Alvarez-Crespo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, Mallo F. Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes*. Enero de 2007;56(1):143-51.
119. Umaphysivam MM, Lee MY, Jones KL, Annink CE, Cousins CE, Trahair LG, Rayner CK, Chapman MJ, Nauck MA, Horowitz M, Deane AM. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. *Diabetes*. Febrero de 2014;63(2):785-90.
120. Shirazi R, Palsdottir V, Collander J, Anesten F, Vogel H, Langlet F, Jaschke A, Schürmann A, Prévot V, Shao R, Jansson JO, Skibicka KP. Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Octubre de 2013;110(40):16199-204.
121. Nakade Y, Tsukamoto K, Pappas TN, Takahashi T. Central glucagon like peptide-1 delays solid gastric emptying via central CRF and peripheral sympathetic pathway in rats. *Brain Res*. 21 de Septiembre de 2006;1111(1):117-21.
122. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin*. Marzo de 2011;27(3):547-58.

123. Lerche S, Brock B, Rungby J, Bøtker HE, Møller N, Rodell A, Bibby BM, Holst JJ, Schmitz O, Gjedde A. Glucagon-like peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes*. Febrero de 2008;57(2):325-31.
124. Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes*. Septiembre de 2011;60(9):2397-406.
125. Griffioen KJ, Wan R, Okun E, Wang X, Lovett-Barr MR, Li Y, Mughal MR, Mendelowitz D, Mattson MP. GLP-1 receptor stimulation depresses heart rate variability and inhibits neurotransmission to cardiac vagal neurons. *Cardiovasc Res*. 1 de Enero de 2011;89(1):72-8.
126. Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes*. Agosto de 2008;57(8):2046-54.
127. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. Enero de 2008;24(1):275-86.
128. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, Makdissi A, Dandona P. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab*. Enero de 2012;97(1):198-207.
129. Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. *Metabolism*. Septiembre de 2011;60(9):1271-7.
130. Oyama J, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*. 15 de Enero de 2014;13:21.
131. Lehrke M, Marx N. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):382-91.
132. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, Goenka N, Thomas EL, Adams VL, Pushpakom SP, Pirmohamed M, Kemp GJ. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One*. 2012;7(12):e50117.
133. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. 2011;6(9):e25269.
134. Salvador J, Andrada P. Extrapankreatic effects of GLP-1 receptor agonists: an open window towards new treatment goals in type 2 diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 2:28-34.
135. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. Febrero de 2008;149(2):574-9.

136. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology*. Diciembre de 2013;154(12):4503-11.
137. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, O'Reilly V, Lynch L, Doherty DG, Moynagh PN, Kirby B, O'Connell J, O'Shea D. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. Noviembre de 2011;54(11):2745-54.
138. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. Diciembre de 2008;60(4):470-512.
139. Dubé PE, Forse CL, Bahrami J, Brubaker PL. The essential role of insulin-like growth factor-1 in the intestinal tropic effects of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology*. Agosto de 2006;131(2):589-605.
140. Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K, Sigalet DL. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Marzo de 2005;288(3):G431-8.
141. Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. *Gut*. Julio de 2000;47(1):112-9.
142. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-2. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:391-411.
143. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K, Schmidt WE, Gallwitz B, Holst JJ. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*. Enero de 2006;130(1):44-54.
144. Nagell CF, Wettergren A, Pedersen JF, Mortensen D, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits antral emptying in man, but is not as potent as glucagon-like peptide-1. *Scand J Gastroenterol*. Abril de 2004;39(4):353-8.
145. Amato A, Rotondo A, Cinci L, Baldassano S, Vannucchi MG, Mulè F. Role of cholinergic neurons in the motor effects of glucagon-like peptide-2 in mouse colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Noviembre de 2010;299(5):G1038-44.
146. Baldassano S, Bellanca AL, Serio R, Mulè F. Food intake in lean and obese mice after peripheral administration of glucagon-like peptide 2. *J Endocrinol*. Junio de 2012;213(3):277-84.
147. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. Marzo de 2006;3(3):153-65.
148. Baggio L, Kieffer TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice. *Endocrinology*. Octubre de 2000;141(10):3703-9.
149. Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, Efendic S, Schmidt PT, Hellström PM. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil*. Noviembre de 2010;22(11):1191-200, e315.

150. Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem.* 10 de Junio de 2005;280(23):22297-307.
151. McIntosh CH, Widenmaier S, Kim SJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). *Vitam Horm.* 2009;80:409-71.
152. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J Biol Chem.* 23 de Noviembre de 2007;282(47):34139-47.
153. Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, Bülow J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide may enhance fatty acid re-esterification in subcutaneous abdominal adipose tissue in lean humans. *Diabetes.* Septiembre de 2010;59(9):2160-3.
154. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene. *J Lipid Res.* Noviembre de 2010;51(11):3145-57.
155. Flatt PR. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) revisited: a new therapeutic target for obesity-diabetes? *Diabet Med.* Julio de 2008;25(7):759-64.
156. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, Holst JJ. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Junio de 2003;88(6):2706-13.
157. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Octubre de 2008;18(8):574-9.
158. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res.* Diciembre de 2003;18(12):2180-9.
159. Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Ström AK, Brederlau A, Illerskog AC, Nilsson O, Kieffer TJ, Hietala MA, Ricksten A, Eriksson PS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci.* 16 de Febrero de 2005;25(7):1816-25.
160. Buhren BA, Gasis M, Thorens B, Müller HW, Bosse F. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and its receptor (GIPR): cellular localization, lesion-affected expression, and impaired regenerative axonal growth. *J Neurosci Res.* Junio de 2009;87(8):1858-70.
161. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology.* Noviembre de 2000;141(11):4325-8.
162. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorner MO, Cummings DE. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayo de 2008;93(5):1971-9.

163. Korek E, Krauss H, Gibas-Dorna M, Kupsz J, Piątek M, Piątek J. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Prz Gastroenterol.* 2013;8(6):383-9.
164. Briggs DI, Andrews ZB. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology.* 2011;93(1):48-57.
165. Shearman LP, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, Wang L, Klusmann S, Macintyre DE, Howard AD, Strack AM. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology.* Marzo de 2006;147(3):1517-26.
166. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes.* Noviembre de 2001;50(11):2540-7.
167. Rehfeld JF, Sun G, Christensen T, Hillingsø JG. The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin-33. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2001;86(1):251-8.
168. Smith GP, Jerome C, Cushin BJ, Eterno R, Simansky KJ. Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Smith GP, Jerome C, Cushin BJ, Eterno R, Simansky KJ.* 28 de Agosto de 1981;213(4511):1036-7.
169. Matson CA, Ritter RC. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am J Physiol.* Abril de 1999;276(4 Pt 2):R1038-45.
170. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol.* Mayo de 1984;246(5 Pt 2):R776-87.
171. Zwirska-Korczała K, Konturek SJ, Sadowski M, Wylezol M, Kuka D, Sowa P, Adamczyk-Sowa M, Kukla M, Berdowska A, Rehfeld JF, Bielanski W, Brzozowski T. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* Marzo de 2007;58 Suppl 1:13-35.
172. Schneeman BO, Burton-Freeman B, Davis P. Incorporating dairy foods into low and high fat diets increases the postprandial cholecystokinin response in men and women. *J Nutr.* Diciembre de 2003;133(12):4124-8.
173. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature.* 8 de Agosto de 2002;418(6898):650-4.
174. Adamska E, Ostrowska L, Górská M, Krętowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(2):69-76.
175. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* Enero de 1986;29(1):46-52.
176. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care.* Octubre de 2013;36(10):3346-52.

177. Jones IR, Owens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. Septiembre de 1989;32(9):668-77.
178. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. Agosto de 2012;26(8):2231-9.
179. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, Holst JJ, Ferrannini E. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. Mayo de 2008;57(5):1340-8.
180. Vaag AA, Holst JJ, Vølund A, Beck-Nielsen HB. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)--evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol*. Octubre de 1996;135(4):425-32.
181. Ryskjaer J, Deacon CF, Carr RD, Krarup T, Madsbad S, Holst J, Vilsbøll T. Plasma dipeptidyl peptidase-IV activity in patients with type-2 diabetes mellitus correlates positively with HbA1c levels, but is not acutely affected by food intake. *Eur J Endocrinol*. Septiembre de 2006;155(3):485-93.
182. Nasteska D, Harada N, Yamane S, et al. Lowering GIP secretion has beneficial role in reducing obesity and insulin resistance without impairing glucose tolerance and osteogenesis. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl. 1):S80.
183. Meneilly GS, Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Effect of ageing and diabetes on glucose-dependent insulinotropic polypeptide and dipeptidyl peptidase IV responses to oral glucose. *Diabet Med*. Mayo de 2000;17(5):346-50.
184. Petrofsky J, Berk L, Al-Nakhli H. The influence of autonomic dysfunction associated with aging and type 2 diabetes on daily life activities. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:657103.
185. Horowitz M, Maddern GJ, Chatterton BE, Collins PJ, Harding PE, Shearman DJ. Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci (Lond)*. Agosto de 1984;67(2):213-8.
186. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. Marzo de 2001;50(3):609-13.
187. Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Vølund A, Holst JJ, Krarup T. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. Agosto de 2007;56(8):1951-9.
188. Korosi J, McIntosh CH, Pederson RA, Demuth HU, Habener JF, Gingerich R, Egan JM, Elahi D, Meneilly GS. Effect of aging and diabetes on the enteroinsular axis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Septiembre de 2001;56(9):M575-9.
189. Kozawa J, Okita K, Imagawa A, Iwahashi H, Holst JJ, Yamagata K, Shimomura I. Similar incretin secretion in obese and non-obese Japanese subjects with type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 12 de Marzo de 2010;393(3):410-3.

190. Bagger JJ, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Marzo de 2011;96(3):737-45.
191. Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Naver L, Hvolris L, Clausen TR, Wulff BS, Worm D, Lindqvist Hansen D, Madsbad S, Holst JJ. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1 de Julio de 2012;303(1):E122-31.
192. Lim GE, Huang GJ, Flora N, LeRoith D, Rhodes CJ, Brubaker PL., Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell. *Endocrinology.* Febrero de 2009;150(2):580-91.
193. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epiphenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes.* Mayo de 2010;59(5):1117-25.
194. Cavallo-Perin P, Aimo G, Mazzillo A, Riccardini F, Pagano G. Gastric emptying of liquids and solids evaluated by acetaminophen test in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* Diciembre de 1991;13(5-6):205-9.
195. Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients. *J Nucl Med.* Agosto de 1992;33(8):1496-500.
196. Vollmer K, Gardiwal H, Menge BA, Goetze O, Deacon CF, Schmidt WE, Holst JJ, Meier JJ. Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like Peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Abril de 2009;94(4):1379-85.
197. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, Pezzatini A, Brogi M, Dicembrini I, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* Diciembre de 2004;17(6):336-42.
198. M. J. Bak, N. J. Wewer Albrechtsen, J. Pedersen, F. K. Knop, T. Vilsbøll, N. B. Jørgensen, et al. Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon-like peptide-1 (GLP-1): implications for GLP-1 measurements in clinical studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* Noviembre de 2014;16,(Issue 11)1155–1164.
199. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* Mayo de 2013;56(5):965-72.
200. Meier JJ, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* Noviembre de 2001;50(11):2497-504.
201. eier JJ, Gallwitz B, Kask B, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes.* Diciembre de 2004;53 Suppl 3:S220-4.

202. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia*. Agosto de 2002;45(8):1111-9.
203. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Nauck MA. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. Junio de 2003;46(6):798-801.
204. Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. Febrero de 2003;52(2):380-6.
205. Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. Febrero de 2009;52(2):199-207.
206. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Mayo de 2011;34 Suppl 2:S251-7.
207. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T, Madsbad S. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*. Junio de 2012;14(6):500-10.
208. Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia*. Septiembre de 2005;48(9):1872-81.
209. Vilsbøll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. Octubre de 2003;88(10):4897-903.
210. Højberg PV, Vilsbøll T, Zander M, Knop FK, Krarup T, Vølund A, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of near-normalization of blood glucose has no effect on postprandial GLP-1 and GIP secretion, but augments pancreatic B-cell responsiveness to a meal in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. Noviembre de 2008;25(11):1268-75.
211. Brown RJ, Rother KI. Effects of beta-cell rest on beta-cell function: a review of clinical and preclinical data. *Pediatr Diabetes*. Junio de 2008;9(3 Pt 2):14-22.
212. Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. Julio de 1992;8(2):149-77.
213. Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte D Jr. Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Octubre de 1984;74(4):1318-28.
214. Nauck MA, Büsing M, Orskov C, Siegel EG, Talartschik J, Baartz A, Baartz T, Hopt UT, Becker HD, Creutzfeldt W. Preserved incretin effect in type 1 diabetic patients with end-stage

nephropathy treated by combined heterotopic pancreas and kidney transplantation. *Acta Diabetol.* 1993;30(1):39-45.

215. Porte D Jr. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* Febrero de 1991;40(2):166-80.
216. Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* Julio de 2010;95(7):3309-17.
217. Jensen DH, Aaboe K, Henriksen JE, Vølund A, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T. Steroid-induced insulin resistance and impaired glucose tolerance are both associated with a progressive decline of incretin effect in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* Mayo de 2012;55(5):1406-16.
218. Ahrén B, Larsson H, Holst JJ. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Agosto de 1997;137(2):127-31.*
219. Muscelli E, Mari A, Natali A, Astiarraga BD, Camastra S, Frascerra S, Holst JJ, Ferrannini E. Impact of incretin hormones on beta-cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Diciembre de 2006;291(6):E1144-50.
220. Fritsche A, Stefan N, Hardt E, Häring H, Stumvoll M. Characterisation of beta-cell dysfunction of impaired glucose tolerance: evidence for impairment of incretin-induced insulin secretion. *Diabetologia.* Julio de 2000;43(7):852-8.
221. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysegård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *nt J Obes Relat Metab Disord.* Agosto de 2001;25(8):1206-14.
222. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring).* Diciembre de 2007;15(12):2974-83.
223. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* Junio de 1996;38(6):916-9.
224. Ranganath L, Norris F, Morgan L, Wright J, Marks V. Inhibition of carbohydrate-mediated glucagon-like peptide-1 (7-36)amide secretion by circulating non-esterified fatty acids. *Clin Sci (Lond).* Abril de 1999;96(4):335-42.
225. Svendsen PF, Jensen FK, Holst JJ, Haugaard SB, Nilas L, Madsbad S. The effect of a very low calorie diet on insulin sensitivity, beta cell function, insulin clearance, incretin hormone secretion, androgen levels and body composition in obese young women. *Scand J Clin Lab Invest.* Septiembre de 2012;72(5):410-9.
226. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, Holst JJ, Madsbad S. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* Julio de 2012;55(7):1890-901.
227. de Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Izaola O, Castro MJ, Gonzalez Sagrado M. Basal glucagonlike peptide 1 levels and metabolic syndrome in obese patients. *J Investig Med.* Agosto de 2012;60(6):874-7.

228. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo JJ. Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Julio de 2009;
229. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide 1(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care.* Julio de 1996;19(6):580-6.
230. Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology.* Octubre de 1988;123(4):2009-13.
231. Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, Knop FK. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab.* Octubre de 2011;13 Suppl 1:89-94.
232. Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes.* Octubre de 2013;62(10):3316-23.
233. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hübner M, Schmiegel WH. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* Marzo de 2002;87(3):1239-46.
234. American Diabetes Association. Estándares para la atención médica de la diabetes - 2012. *Diabetes Care.* 2012;35(1):1-52.
235. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 8 de Mayo de 2008;358(19):1991-2002.
236. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* Diciembre de 2010;36(6 Pt 2):617-27.
237. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 23 de Mayo de 2009;373(9677):1773-9.
238. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* Enero de 2009;113(1):206-17.
239. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1 de Abril de 2010;340:c1395.
240. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 16 de Junio de 2005;352(24):2477-86.

241. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 1 de Octubre de 2009;361(14):1339-48.
242. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. Diciembre de 2008;93(12):4774-9.
243. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F; DALI Core Investigator Group. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med*. Julio de 2012;29(7):844-54.
244. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE. Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes*. Diciembre de 1991;40 Suppl 2:35-8.
245. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Junio de 2012;25(6):600-10.
246. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care*. Julio de 2003;26(7):2005-9.
247. R. Corcoy a, B. Lumbreras b, J.L. Bartha c, W. Ricart d, por el Grupo Español de Diabetes Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? Junio de 2010;Vol. 26. Núm. 03.
248. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. Julio de 2007;30 Suppl 2:S112-9.
249. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Nightingale P, Kendall MJ, Brydon P, Dunne F. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)*. Enero de 2004;106(1):93-8.
250. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care*. Julio de 2007;30 Suppl 2:S246-50.
251. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. Junio de 2006;49(7):1677-85.
252. Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kalloo-Hosein H, Krook A, Swinn RA, O'Rahilly S. Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabet Med*. Marzo de 1997;14(3):228-34.

253. Leipold H, Knöfler M, Gruber C, Haslinger P, Bancher-Todesca D, Worda C. Calpain-10 haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* Junio de 2004;103(6):1235-40.
254. Rissanen J, Markkanen A, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Kekäläinen P, Mykkänen L, Kuusisto J, Karhapää P, Niskanen L, Laakso M. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care.* Enero de 2000;23(1):70-3.
255. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* Julio de 2002;51(7):2207-13.
256. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol.* 1 de Mayo de 1992;135(9):965-73.
257. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Ethnicity modifies the effect of obesity on insulin resistance in pregnancy: a comparison of Asian, South Asian, and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2006;91(1):93-7.
258. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol.* Octubre de 2008;59(5):393-7.
259. Callesen NF, Ringholm L, Stage E, Damm P, Mathiesen ER. Insulin requirements in type 1 diabetic pregnancy: do twin pregnant women require twice as much insulin as singleton pregnant women? *Diabetes Care.* Junio de 2012;35(6):1246-8.
260. World Health Organisation (WHO) & International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva: WHO. 2006;
261. Committee, Opinion No. 544. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2011;118:751-53.
262. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care.* Enero de 2011;34 Suppl 1:S11-61.
263. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. 2008; Recuperado a partir de: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>
264. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol.* 2006;22:73-87.
265. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendation on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* Marzo de 2010;33(3):676-82.
266. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2008; Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG63>
267. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline no.116. 2010; Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>.

268. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Enero de 2005;28 Suppl 1:S37-S42.
269. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Enero de 2010;33 Suppl 1:S62-S69.
270. Geneva: Department of, Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999;
271. Holt RI, Coleman MA, McCance DR. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabet Med*. Abril de 2011;28(4):382-5.
272. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de Diciembre de 1982;144(7):768-73.
273. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. Febrero de 2009;58(2):453-9.
274. Morimitsu LK, Fusaro AS, Sanchez VH, Hagemann CC, Bertini AM, Dib SA. Fibrinolytic dysfunction after gestation is associated to components of insulin resistance and early type 2 diabetes in latino women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Diciembre de 2007;78(3):340-8.
275. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, Metzger, Lowe, Dyer, Dooley, Trimble, McCance, Hadden, Persson, Rogers; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Marzo de 2010;202(3):255.
276. Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, Namora G, Magalhães A, Rodrigues T, Montenegro N. Gestational diabetes mellitus: a risk factor for non-elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. Enero de 2012;38(1):154-9.
277. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. Marzo de 2014;103(3):341-63.
278. Nocon JJ, McKenzie DK, Thomas LJ, Hansell RS. Shoulder dystocia: an analysis of risks and obstetric maneuvers. *Am J Obstet Gynecol*. Junio de 1993;168(6 Pt 1):1732-7; discussion 1737-9.
279. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de Agosto de 1973;116(7):901-4.
280. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. Octubre de 2002;25(10):1862-8.
281. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, Locht H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. Mayo de 2004;27(5):1194-9.

282. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2009;94(1):145-50.
283. Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. *Curr Diab Rep.* Abril de 2013;13(2):238-44.
284. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol.* Julio de 1995;86(1):97-101.
285. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* Abril de 2002;186(4):751-6.
286. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* Abril de 2007;30(4):878-83.
287. Wein P, Beischer NA, Sheedy MT. Studies of postnatal diabetes mellitus in women who had gestational diabetes. Part 2. Prevalence and predictors of diabetes mellitus after delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Noviembre de 1997;37(4):420-3.
288. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med.* Diciembre de 1990;77(284):1219-28.
289. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, Gonzalez A. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1053-8.
290. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* Junio de 1991;5(2):461-83.
291. Lam KS, Li DF, Lauder IJ, Lee CP, Kung AW, Ma JT. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* Julio de 1991;12(3):181-6.
292. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* Octubre de 1991;165(4 Pt 1):914-9.
293. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* Abril de 1993;168(4):1139-44.
294. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care.* Junio de 1997;20(6):943-7.
295. Zimmet P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes--an epidemiological overview. *Diabetologia.* Junio de 1982;22(6):399-411.

296. Sinha B, Brydon P, Taylor RS, Hollins A, Munro A, Jenkins D, Dunne F. Maternal ante-natal parameters as predictors of persistent postnatal glucose intolerance: a comparative study between Afro-Caribbeans, Asians and Caucasians. *Diabet Med.* Mayo de 2003;20(5):382-6.
297. Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE. Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Mayo de 1993;33(2):109-14.
298. Bartha JL, Martinez-del-Fresno P, Comino-Delgado R. Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Abril de 2001;184(5):965-70.
299. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care.* Agosto de 1998;21 Suppl 2:B9-13.
300. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep.* Febrero de 2012;12(1):43-52.
301. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* Julio de 2005;90(7):4004-10.
302. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* Febrero de 2010;
303. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Agosto de 2008;31(8):1668-9.
304. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ.* 15 de Septiembre de 2009;181(6-7):371-6.
305. Allison DB, Paultre F, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Is the intra-uterine period really a critical period for the development of adiposity? *Int J Obes Relat Metab Disord.* Junio de 1995;19(6):397-402.
306. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes.* Diciembre de 1991;40 Suppl 2:121-5.
307. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care.* Febrero de 2008;31(2):340-6.
308. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care.* Agosto de 1998;21 Suppl 2:B142-9.
309. Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics.* Febrero de 1998;101(2):E9.

310. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000. Diciembre de 2000;49(12):2208-11.
311. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* Junio de 2009;113(6):1419-21.
312. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Enero de 2004;27 Suppl 1:S88-90.
313. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* Julio de 2007;;30 Suppl 2:S251-60.
314. James C, Bullard KM, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC, Albright A, Gregg EW. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care.* Febrero de 2011;34(2):387-91.
315. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ.* 29 de Marzo de 2008;336(7646):714-7.
316. McClean S, Farrar D, Kelly CA, Tuffnell DJ, Whitelaw DC. The importance of postpartum glucose tolerance testing after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabet Med.* Junio de 2010;27(6):650-4.
317. Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Septiembre de 2011;34(9):1949-51.
318. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care.* Octubre de 2010;33(10):2190-5.
319. Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: an epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Mayo de 2011;25(3):265-76.
320. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, Gerich JE, Göke B. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract.* Agosto de 2007;77(2):280-5.
321. Valsamakis G, Margeli A, Vitoratos N, Boutsiadis A, Sakkas EG, Papadimitriou G, Al-Daghri NM, Botsis D, Kumar S, Papassotiriou I, Creatsas G, Mastorakos G. The role of maternal gut hormones in normal pregnancy: fasting plasma active glucagon-like peptide 1 level is a negative predictor of fetal abdomen circumference and maternal weight change. *Mayo de 2010;162(5):897-903.*
322. Tomas E, Habener JF. Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1: a dual receptor hypothesis. *Trends Endocrinol Metab.* Febrero de 2010;21(2):59-67.

323. Elahi D, Egan JM, Shannon RP, Meneilly GS, Khatri A, Habener JF, Andersen DK. GLP-1 (9-36) amide, cleavage product of GLP-1 (7-36) amide, is a glucoregulatory peptide. *Obesity (Silver Spring)*. Julio de 2008;16(7):1501-9.
324. Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. Junio de 2009;94(6):1843-5.
325. Cypryk K, Vilsbøll T, Nadel I, Smyczyńska J, Holst JJ, Lewiński A. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. Enero de 2007;23(1):58-62.
326. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. Abril de 2007;28(2):187-218.
327. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I, Margeli A, Boutsiadis A, Kouskouni E, Vitoratos N, Papadimitriou A, Papassotiriou I, Creatsas G. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem*. Agosto de 2007;53(8):1477-83.
328. Woods YL, Petrie JR, Sutherland C. Dissecting insulin signaling pathways: individualised therapeutic targets for diagnosis and treatment of insulin resistant states. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Junio de 2009;9(2):187-98.
329. Dyer JS, Rosenfeld CR, Rice J, Rice M, Hardin DS. Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth. *J Clin Endocrinol Metab*. Octubre de 2007;92(10):3836-43.
330. Hornnes PJ, Kühl C, Lauritsen KB. Gastrointestinal insulinotropic hormones in normal and gestational-diabetic pregnancy: response to oral glucose. *Diabetes*. Junio de 1981;30(6):504-9.
331. Hornnes PJ, Kühl C. Gastrointestinal hormones and cortisol in normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986;277:24-6.
332. Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, Ghio A, Del Prato S, Marchetti P, Di Cianni G. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*. Octubre de 2011;34(9):e287-90.
333. Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, Bagger JI, Svare JA, Holst JJ, Larsen S, Knop FK. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. Agosto de 2013;15(8):713-20.
334. Kosinski M, Knop FK, Vedtofte L, Grycewicz J, Swierzewska P, Cypryk K, Vilsbøll T. Postpartum reversibility of impaired incretin effect in gestational diabetes mellitus. *Regul Pept*. 10 de Septiembre de 2013;186:104-7.
335. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, Cela E, Johnston DG, Robinson S, McCarthy MI. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Septiembre de 2003;59(3):289-97.

336. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Marzo de 2001;86(3):989-93.
337. Forbes S, Moonan M, Robinson S, Anyaoku V, Patterson M, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR, Johnston DG. Impaired circulating glucagon-like peptide-1 response to oral glucose in women with previous gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* Enero de 2005;62(1):51-5.
338. Hong ES, Lee HJ, Hong YS, Sung EA, Jang YJ. Postpartum Assessment of Insulin Secretion and Sensitivity in Women with Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *J Korean Diabetes Assoc.* Octubre de 2002;26(5):319-327.
339. Yu SH, Cho B, Lee Y, Kim E, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park YJ, Park KS, Jang HC. Insulin secretion and incretin hormone concentration in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* Febrero de 2011;35(1):58-64.
340. Tura A, Mari A, Winzer C, Kautzky-Willer A, Pacini G. Impaired beta-cell function in lean normotolerant former gestational diabetic women. *Eur J Clin Invest.* Enero de 2006;36(1):22-8.
341. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *nt J Endocrinol.* 2012;2012:247392.
342. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Septiembre de 2003;17(3):305-22.
343. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* Enero de 2011;54(1):10-8.

RESUMEN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

NIVELES DE GLP-1 TRAS EL TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Introducción.

Se ha descrito una reducción significativa del efecto incretina en pacientes con DM2 que puede deberse a la secreción alterada de las hormonas incretinas y/o a una acción insulínica defectuosa de las mismas. Podría plantearse que este efecto incretina deteriorado en pacientes con trastornos del metabolismo hidrocarbonado, fuese un defecto primario precoz que preceda al desarrollo de la DM2, o secundario a la propia hiperglucemia.

Objetivos.

Estudiar el patrón de secreción de GLP-1 tras el test de SOG con 75 g. y los factores determinantes de dicha secreción, en la reevaluación posparto de mujeres con antecedentes personales de DMG (población de alto riesgo para desarrollar DM2). Además de evaluar las características clínico-analíticas predictoras del desarrollo de DM2 y la utilidad de la HbA1c en la reevaluación posparto de estas pacientes.

Pacientes y métodos.

Estudio de cohorte prospectivo en el que se analizan datos de un total de 48 mujeres con diagnóstico de DMG. Se evaluaron variables relacionadas con la situación clínica antes del embarazo (edad, IMC, historia de DMG o macrosomía en embarazos anteriores y antecedentes familiares de diabetes) y variables relacionadas con el desarrollo de la gestación (necesidad de insulina, peso del recién nacido y tipo de parto). Un año después del parto las pacientes fueron reevaluadas mediante un test de SOG con 75 g. Se determinó la situación metabólica basal de las pacientes y se midieron niveles de glucosa, insulina, péptido C y GLP-1 basales y a 30', 60', y 120' tras la ingesta de glucosa.

Resultados y conclusiones.

Tras comparar la utilidad del test de HbA1c con el test de SOG con 75g. en la reevaluación posparto de estas pacientes con antecedentes de DMG, se encontró un grado de concordancia débil entre ambas pruebas diagnósticas, así como la tendencia por parte del test de HbA1c para infradiagnosticar trastornos del metabolismo hidrocarbonado. No hubo diferencias significativas antes o durante el embarazo respecto a las características clínicas o antropométricas en los grupos de pacientes clasificados según el grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado, salvo que

las pacientes con test de SOG patológico precisaron tratamiento insulínico con más frecuencia durante la gestación. No se apreció ninguna diferencia en estas características al clasificar a las pacientes atendiendo al grado de obesidad (no obesas, $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$; y obesas, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) salvo en el IMC antes y después del embarazo, diferencias esperables al tratarse de la variable clasificatoria. Se describieron dos variables clínicas (necesidades de insulinización e incremento de IMC en la reevaluación anual posparto respecto al IMC pregestacional) capaces de identificar durante el embarazo a las mujeres con DMG con riesgo significativamente aumentado para desarrollar trastorno del metabolismo hidrocarbonado tras el parto. Como era de esperar, las pacientes con SOG patológica presentaron parámetros del metabolismo hidrocarbonado significativamente más elevados que las pacientes con SOG normal, pero no se diferenciaron en las características de síndrome metabólico (cintura, hipertensión arterial, triglicéridos y c-HDL) a pesar de presentar índices de resistencia insulínica significativamente mayores (HOMA-IR y niveles de insulina). Las pacientes que en la reevaluación posparto fueron obesas, no presentaron diferencias significativas en cuanto a los parámetros de glucemia y HbA1c en comparación con las no obesas, pero tuvieron niveles de resistencia a la insulina, triglicéridos, HOMA- β , IMC y cintura significativamente superiores a estas. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de GLP-1 basales y tras SOG entre pacientes con SOG normal y SOG patológica. Sin embargo, al clasificar a las pacientes atendiendo al grado de IMC, los niveles de GLP-1 en la fase tardía tras la SOG fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes obesas en comparación con las no obesas. El análisis multivariante mostró a los niveles de c-HDL, IMC y AUC insulina como factores predictores negativos, y a los niveles de triglicéridos como factor predictor positivo de la respuesta de GLP-1 tras el test de SOG en la reevaluación posparto. Por tanto, nuestros resultados apoyan el concepto de que no existe un defecto en la secreción incretínica en pacientes con y sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que la secreción incretínica no contribuye a la patogénesis de la DM2 que acontece tras la DMG.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Comunicaciones a congresos.

- GLP-1 response after oral glucose overload test in patients with a history of gestational diabetes. EASD 2013.
- Influence of obesity and carbohydrate metabolism disorders in GLP-1 levels in women with history of gestational diabetes mellitus. ECE 2016.
- Predictor variables of GLP-1 levels in the postpartum reassessment of women with a history of gestational diabetes. ECE 2016.