

[Diferenciación de la diabetes por fisiopatología, historia natural y pronóstico](#)

[Jay S. Skyler](#), ¹ [George L. Bakris](#), ² [Ezio Bonifacio](#), ³ [Tamara Darsow](#), ⁴ [Robert H. Eckel](#), ⁵ [Leif Groop](#), ⁶ [Per-Henrik Groop](#), ^{7,8,9} [Yehuda Handelsman](#), ¹⁰ [Richard A. Insel](#), ¹¹ [Chantal Mathieu](#), ¹² [Allison T. McElvaine](#), ⁴ [Jerry P. Palmer](#), ¹³ [Alberto Pugliese](#), ¹ [Desmond A. Schatz](#), ¹⁴ [Jay M. Sosenko](#), ¹⁵ [John PH Wilding](#), ¹⁶ and [Robert E. Ratner](#) ⁴

[Diabetes](#). 2017 Feb; 66(2): 241–255.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5384660/>

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

Abstracto

La Asociación Estadounidense de Diabetes, JDRF, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos convocaron un simposio de investigación, "La diferenciación de la diabetes por fisiopatología, historia natural y pronóstico" del 10 al 12 de octubre de 2015. Expertos internacionales en genética, inmunología, metabolismo, endocrinología y biología de sistemas discutieron los determinantes genéticos y ambientales del riesgo y la progresión de la diabetes tipo 1 y tipo 2, así como las complicaciones. Los participantes debatieron cómo determinar los enfoques terapéuticos apropiados en función de la fisiopatología y el estadio de la enfermedad y definieron las lagunas de investigación restantes que obstaculizan un enfoque médico personalizado para la diabetes para impulsar el campo para abordar estas lagunas.

Introducción

Aunque los algoritmos terapéuticos para la diabetes fomentan la individualización de los enfoques ([1](#)), a menudo se aplican ampliamente en las decisiones de tratamiento y reembolso, lo que refuerza el enfoque de "talla única" ([2](#)). Sin embargo, si los enfoques individualizados tienen éxito (si mejoran la morbilidad/mortalidad y son rentables), se convence a los sistemas de salud para que los adopten. Por ejemplo, una mejor comprensión de la fisiopatología de los diferentes tipos de cáncer ha dado lugar a herramientas de diagnóstico y terapias personalizadas, que han mejorado drásticamente los resultados ([3](#)). Se debe realizar un enfoque similar para la diabetes.

Muchos caminos diferentes, impulsados por varios factores genéticos y ambientales, dan como resultado la pérdida progresiva de la masa de células β ([4](#), [5](#)) y/o función ([6](#)) que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que ocurre la hiperglucemia, las personas con todas las formas de diabetes corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones ([Figura 1](#)), aunque las tasas de progresión pueden diferir. El desafío actual es caracterizar los muchos caminos hacia la disfunción o muerte de las células β e identificar los enfoques terapéuticos que mejor se dirigen a cada camino. Al revisar la evidencia actual y abordar las lagunas de investigación restantes, nuestro objetivo es identificar los subtipos de diabetes que pueden estar asociados con tasas diferenciales de progresión y riesgos diferenciales de complicaciones. Un enfoque personalizado de la terapia intensiva para prevenir o tratar complicaciones específicas puede ayudar a resolver la carga de las complicaciones de la diabetes, particularmente en aquellos con mayor riesgo.

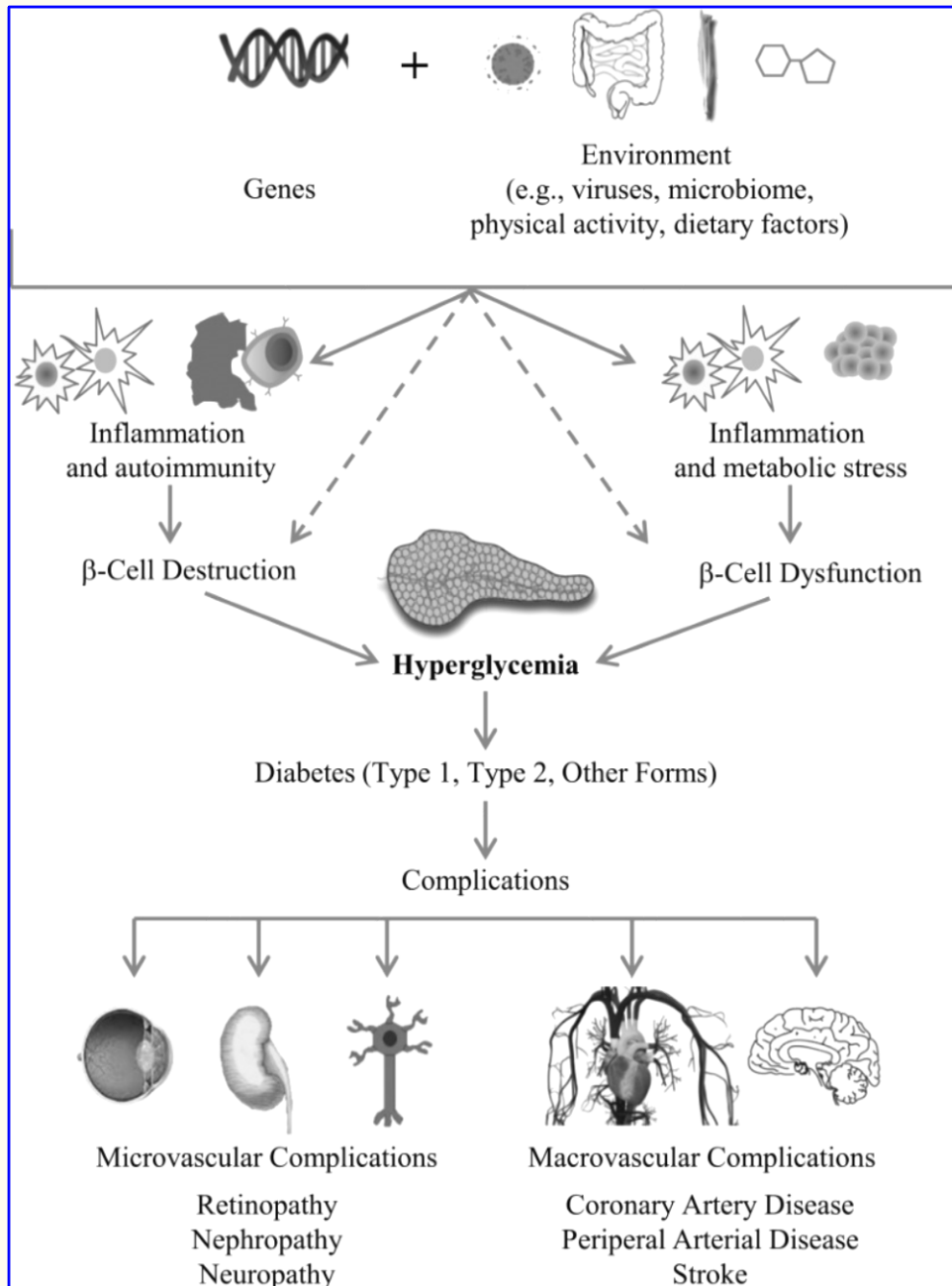


Figura 1

Los factores de riesgo genéticos y ambientales afectan la inflamación, la autoinmunidad y el estrés metabólico. Estos estados afectan la masa y/o la función de las células β de tal manera que los niveles de insulina finalmente no pueden responder suficientemente a las demandas de insulina, lo que lleva a niveles de hiperglucemia suficientes para diagnosticar diabetes. En algunos casos, los factores de riesgo genéticos y ambientales y las interacciones gen-ambiente pueden afectar directamente la masa y/o función de las células β . Independientemente de la fisiopatología de la diabetes, los niveles altos crónicos de glucosa en sangre se asocian con complicaciones microvasculares y macrovasculares que aumentan la morbilidad y la mortalidad de las personas con diabetes. Este modelo posiciona la destrucción y/o disfunción de las células β como el factor común necesario para todas las formas de diabetes.

Fisiopatología de la Diabetes

Demografía

La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 tienen un impacto diferente en las poblaciones según la edad, la raza, el origen étnico, la geografía y el nivel socioeconómico.

Diabetes tipo 1

Entre 2001 y 2009, hubo un aumento de 21 % en la cantidad de jóvenes con diabetes tipo 1 en los EE. UU. (7). Su prevalencia está aumentando a una tasa de ~3 % por año en todo el mundo (8). Aunque el diagnóstico de diabetes tipo 1 ocurre con frecuencia en la niñez, el 84 % de las personas que viven con diabetes tipo 1 son adultos (9). La diabetes tipo 1 afecta a

hombres y mujeres por igual ([10](#)) y reduce la esperanza de vida en aproximadamente 13 años ([11](#)). Se estima que entre el 5% y el 15% de los adultos diagnosticados con diabetes tipo 2 en realidad tienen diabetes tipo 1 o diabetes autoinmune latente de adultos (LADA, por sus siglas en inglés) ([12](#)).

Los caucásicos europoides tienen la prevalencia más alta de diabetes tipo 1 entre los jóvenes de EE. UU. y representan el 72 % de los casos notificados. Los hispanos caucásicos representan el 16 % y los negros no hispanos representan el 9 % ([7](#)).

Las tasas de incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 1 varían drásticamente en todo el mundo. En los extremos, China tiene una incidencia de 0,1/100 000 por año y Finlandia tiene una incidencia de 60/100 000 por año ([13](#)). Con algunas excepciones, la incidencia de diabetes tipo 1 se relaciona positivamente con la distancia geográfica al norte del ecuador ([13](#)). Las estaciones más frías se correlacionan con el diagnóstico y la progresión de la diabetes tipo 1. Tanto el inicio de la enfermedad como la aparición de la autoinmunidad de los islotes parecen ser mayores en otoño e invierno que en primavera y verano ([14](#)).

Diabetes tipo 2

En los EE. UU., se estima que el 95 % de los casi 30 millones de personas que viven con diabetes tienen diabetes tipo 2. Otros 86 millones tienen prediabetes, lo que los pone en alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 ([9](#)). Entre las asociaciones demográficas de la diabetes tipo 2 se encuentran la edad avanzada, la raza o el origen étnico, el sexo masculino y el nivel socioeconómico ([9](#)).

La incidencia de diabetes tipo 2 está aumentando en los jóvenes, especialmente entre los grupos raciales y étnicos con un riesgo desproporcionadamente alto de desarrollar diabetes tipo 2 y sus complicaciones: indios americanos, afroamericanos, hispanos/latinos, asiáticos e isleños del Pacífico ([9](#)). La edad avanzada está estrechamente relacionada con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Más de uno de cada cuatro estadounidenses mayores de 65 años tiene diabetes, y más de la mitad en este grupo de edad tiene prediabetes ([9](#)). La prevalencia de la diabetes tipo 2 en los EE. UU. es mayor para los hombres (6,9 %) que para las mujeres (5,9 %) ([15](#)).

Existe un alto grado de variabilidad en la prevalencia de la diabetes tipo 2 en todo el mundo. Asia oriental, Asia meridional y Australia tienen más adultos con diabetes que cualquier otra región (153 millones). América del Norte y el Caribe tienen la tasa de prevalencia más alta, con uno de cada ocho afectados ([8](#)).

Independientemente de la geografía, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 se asocia con un nivel socioeconómico bajo. El bajo nivel educativo aumenta el riesgo en 41%, el bajo nivel de ocupación en 31% y el bajo nivel de ingresos en 40% ([16](#)).

Brechas de investigación

Los expertos reunidos coincidieron en que se necesitan esfuerzos de investigación para definir los factores causales que explican las correlaciones establecidas entre los diferentes subconjuntos demográficos y los correspondientes riesgos variables de diabetes. Es necesario definir los factores asociados con la raza/etnicidad y la geografía que aumentan de manera diferencial el riesgo de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Para la diabetes tipo 2, también es necesario establecer los impulsores de un mayor riesgo en personas de nivel socioeconómico bajo.

Genética

Tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 son enfermedades poligénicas en las que muchas variantes comunes, en gran parte con un tamaño de efecto pequeño, contribuyen al riesgo general de la enfermedad. La heredabilidad de la enfermedad (h^2), definida como riesgo relativo entre hermanos, es 3 para la diabetes tipo 2 y 15 para la diabetes tipo 1 ([17](#)). El riesgo de por vida de desarrollar diabetes tipo 2 es de ~40 % si uno de los padres tiene diabetes tipo 2 y mayor si la madre tiene la enfermedad ([18](#)). El riesgo de diabetes tipo 1 es de ~5 % si uno de los padres tiene diabetes tipo 1 y mayor si el padre tiene la enfermedad ([19](#)). La diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) es una enfermedad monogénica y tiene una h^2 alta de ~50 ([20](#)). Se han identificado mutaciones en 1 de 13 genes individuales diferentes que causan MODY ([21](#)), y un diagnóstico genético puede ser fundamental para seleccionar la terapia más adecuada. Por ejemplo, los niños con mutaciones en KCJN11 que causan MODY deben tratarse con sulfonilureas en lugar de insulina.

Diabetes tipo 1

La mayor prevalencia de diabetes tipo 1 observada en los familiares implica un riesgo genético, y el grado de identidad genética con el probando se correlaciona con el riesgo ([22](#) - [26](#)). Las variantes genéticas en un locus importante, el antígeno leucocitario humano (HLA) ([27](#)), confieren entre el 50 y el 60 % del riesgo genético al afectar la unión de la proteína HLA a los péptidos antigénicos y la presentación del antígeno a las células T ([28](#)). Aproximadamente 50 genes adicionales contribuyen individualmente a efectos más pequeños ([25](#) , [29](#)). Estos contribuyentes incluyen variantes de genes que modulan la tolerancia y la regulación inmunitaria ([30-33](#)), variantes que modifican las respuestas virales ([34](#) , [35](#)) y variantes que influyen en las respuestas a las señales ambientales y la función endocrina ([36](#)), así como algunas que se expresan en las células β pancreáticas ([37](#)). Las influencias genéticas sobre el desencadenamiento de la autoinmunidad de los islotes y la progresión de la enfermedad se están definiendo en los familiares ([38](#) , [39](#)). Juntas, estas variantes genéticas explican ~80% de la heredabilidad de la diabetes tipo 1. Los perfiles epigenéticos ([40](#)), de expresión génica y de ARN regulador ([36](#)) pueden variar con el tiempo y reflejar la actividad de la enfermedad, lo que proporciona una lectura dinámica del riesgo.

Las variantes genéticas también pueden identificar a los pacientes con mayor riesgo, predecir las tasas de disminución del péptido C y predecir la respuesta a diversas terapias (41). Con una mejor comprensión de los perfiles de herencia, puede ser posible realizar nuevos objetivos para la intervención individualizada.

Diabetes tipo 2

Si bien un subconjunto de variantes genéticas está relacionado con la diabetes tipo 1 y tipo 2 (42 , 43), las dos enfermedades tienen una base genética muy distinta, que podría aprovecharse para la clasificación de la diabetes (44). Los estudios de asociación del genoma completo han identificado más de 130 variantes genéticas asociadas con la diabetes tipo 2, los niveles de glucosa o los niveles de insulina; sin embargo, estas variantes explican menos del 15 % de la heredabilidad de la enfermedad (45 - 47). Hay muchas posibilidades para explicar la mayor parte de la heredabilidad de la diabetes tipo 2, incluida la heterogeneidad de la enfermedad, las interacciones gen-gen y la epigenética. La mayoría de las variantes de tipo 2 se encuentran en regiones genómicas no codificantes. Algunas variantes, como las de *KCNQ1*, muestran fuertes efectos de padres de origen (48). Es posible que los hijos de madres portadoras de *KCNQ1* nazcan con una masa de células β funcional reducida y, por lo tanto, sean menos capaces de aumentar su secreción de insulina cuando se exponen a la resistencia a la insulina (49). Otra área de particular interés ha sido la búsqueda de variantes raras que protejan de la diabetes tipo 2, como las mutaciones de pérdida de función en *SLC30A8* (50), que podrían ofrecer nuevos objetivos farmacológicos potenciales para la diabetes tipo 2.

Sin embargo, hasta la fecha, la mejora en el valor predictivo de las variantes genéticas conocidas sobre los factores de riesgo clínicos clásicos (IMC, antecedentes familiares, glucosa) ha demostrado ser mínima en la diabetes tipo 2.

El rápido desarrollo de herramientas genéticas moleculares y la disminución de los costes de la secuenciación de próxima generación deberían hacer posible la disección de la caja negra de la genética de la diabetes en un futuro próximo, pero en este punto, aparte de los perfiles que distinguen entre diabetes tipo 1 y tipo 2 y un número limitado de variantes específicas que identifican pequeños subgrupos de pacientes (MODY), la genética no ha tenido éxito en diferenciar más subclases de diabetes.

Brechas de investigación

Después de considerar las asociaciones genéticas conocidas con el riesgo de diabetes, se llegó al consenso de que el campo aún no está en un lugar donde la genética haya proporcionado información procesable para guiar las decisiones de tratamiento, con algunas excepciones notables, a saber, en MODY. Los expertos coincidieron en que es necesario utilizar tecnologías cada vez más accesibles y asequibles para refinar aún más nuestra comprensión de cómo las variaciones genéticas afectan la tasa de progresión de la diabetes y sus complicaciones. El comité de expertos también destacó la importancia de determinar subtipos fenotípicos categóricos de diabetes para vincular asociaciones genéticas específicas con estos subtipos fenotípicos. Estos tipos de información son necesarios para desarrollar las herramientas para predecir la respuesta y los efectos secundarios de los enfoques terapéuticos para la diabetes en las poblaciones de pacientes.

Influencias medioambientales

A pesar de las bases genéticas de las enfermedades, la prevalencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2 está aumentando a nivel mundial a un ritmo que supera la variación genética, lo que sugiere que los factores ambientales también juegan un papel clave en ambos tipos de diabetes. Los factores ambientales comunes están asociados con la diabetes tipo 1 y tipo 2, incluidos los factores dietéticos, los disruptores endocrinos y otros contaminantes ambientales, y la composición del microbioma intestinal. Además de los roles bien establecidos en la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina pueden ser aceleradores de la diabetes tipo 1. Por el contrario, la autoinmunidad de los islotes asociada con posibles desencadenantes ambientales (p. ej., dieta, infección) puede desempeñar un papel en un subconjunto de personas diagnosticadas con diabetes tipo 2.

Diabetes tipo 1

Las tasas de discordancia en los gemelos, el aumento de la incidencia global, la variación en la prevalencia geográfica y la asimilación de las tasas de incidencia de enfermedades locales cuando las personas migran de países de baja a alta incidencia respaldan una influencia ambiental en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Además, muchas líneas de evidencia sugieren que los factores ambientales interactúan con los factores genéticos tanto en el desencadenamiento de la autoinmunidad como en la posterior progresión a la diabetes tipo 1. Apoyando esta interacción gen-ambiente está el hecho de que la mayoría de los sujetos con los haplotipos HLA de mayor riesgo no desarrollan diabetes tipo 1.

El momento de la exposición a los desencadenantes ambientales también puede ser crítico. La variabilidad de la edad de inicio de la enfermedad complica el estudio de las exposiciones ambientales, aunque la edad temprana de aparición de autoanticuerpos contra los islotes asociados con la diabetes tipo 1 de inicio en la infancia sugiere que las exposiciones ambientales en los primeros años de vida pueden contribuir.

Entre las asociaciones ambientales vinculadas a la diabetes tipo 1 se encuentran las infecciones enterovirales y de otro tipo (51 , 52) y la composición alterada del microbioma intestinal (53). El momento de la exposición a alimentos que incluyen cereales (54) y nutrientes como el gluten (55) puede influir en la autoinmunidad de las células β . Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se han relacionado con la diabetes tipo 1. Los factores de riesgo perinatal y las dosis tóxicas de compuestos de nitrosamina se han implicado en la génesis de la diabetes.

Los efectos de cualquier toxina ambiental sobre la diabetes tipo 1 necesitan más exploración. Los estudios sobre las contribuciones ambientales a la diabetes tipo 1 han sido pequeños y algo contradictorios, lo que destaca la necesidad de investigaciones colaborativas más amplias, como The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) ([56](#)), cuyo objetivo es identificar agentes infecciosos, factores dietéticos, y otros factores ambientales que desencadenan la autoinmunidad de los islotes y/o la diabetes tipo 1.

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando las células β no secretan suficiente insulina para satisfacer la demanda, generalmente en el contexto de una mayor resistencia a la insulina. Una minoría de personas diagnosticadas con diabetes tipo 2 también tienen evidencia de autoinmunidad de los islotes ([57](#) , [58](#)). La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 ([59](#) , [60](#)) con una etiología genética y ambiental compleja.

La resistencia a la insulina se desarrolla con el depósito de grasa ectópica en el hígado y el músculo. La grasa también puede acumularse en el páncreas y contribuir a la disminución de la función de las células β , la inflamación de los islotes y la eventual muerte de las células β ([61](#)). La diabetes tipo 2 ocurre en diferentes niveles de IMC/composición de grasa corporal en diferentes individuos y en un IMC más bajo para los asiáticos y asiático-americanos ([62](#)). Para las personas susceptibles, puede haber un "umbral de grasa" personal en el que se produce la acumulación de grasa ectópica, lo que empeora la resistencia a la insulina y provoca la descompensación de las células β .

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo esquelético ([63](#)) y también puede reducir la acumulación de grasa pancreática ([64](#)). Los defectos en la secreción de insulina son al menos parcialmente reversibles con la restricción de energía y la pérdida de peso en la prediabetes y la diabetes tipo 2 de aparición reciente ([65](#)). Desafortunadamente, es difícil revertir la diabetes de larga data, incluso con la gran pérdida de peso asociada con la cirugía bariátrica ([66](#)).

Tanto la reducción del tiempo de sueño como el aumento del tiempo de sueño están asociados con el desarrollo de obesidad y diabetes. La apnea obstructiva del sueño reduce el tiempo y la calidad del sueño y está asociada con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. La "cultura de las 24 horas" moderna puede reducir el tiempo de sueño y, por lo tanto, también contribuir a un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Y aunque existen asociaciones con factores ambientales adicionales, hasta la fecha no se han definido relaciones causales directas.

Brechas de investigación

Existe una clara correlación entre las influencias ambientales y el riesgo de diabetes. Sin embargo, los expertos reunidos coincidieron en que se necesita una investigación basada en hipótesis para definir las relaciones causales directas entre los factores ambientales específicos y las fisiopatologías que conducen a la diabetes. Los esfuerzos de investigación deben abordar las etiologías ambientales de la diabetes tipo 1 y determinar su contribución relativa al inicio de la autoinmunidad y la progresión a la enfermedad sintomática. Es necesario determinar si existe un papel causal directo de la microbiota intestinal en la patogénesis de la diabetes tipo 1 y tipo 2 y la respuesta a las terapias.

Historia natural y pronóstico

Independientemente de la fisiopatología particular de la diabetes de un individuo, la característica unificadora de la gran mayoría de la diabetes es la hiperglucemia resultante de la destrucción o disfunción de las células β . Hay un continuo de disglucemia progresiva a medida que la insuficiencia de insulina aumenta con el tiempo. Comprender la historia natural relacionada con la función y la masa de las células β es clave para estadificar las enfermedades e identificar dónde y cómo se pueden realizar mejor las intervenciones para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y las complicaciones.

Masa y función de las células β

Mientras que la diabetes tipo 1 resulta de la destrucción mediada por el sistema inmunológico de las células β y la diabetes tipo 2 se asocia principalmente con defectos de secreción de insulina específicos de la glucosa, existe una creciente evidencia de una superposición significativa en todo el espectro de la diabetes. Por ejemplo, la masa de células β también se reduce en personas con diabetes tipo 2 ([67](#)). Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2, la respuesta al estrés inducida por la hiperglucemia puede desempeñar un papel en la apoptosis de las células β ([68](#)). Los cambios en el fenotipo de las células β asociados con la hiperglucemia pueden reflejar una desdiferenciación de las células β importante para la evolución natural y la estadificación de la diabetes ([69](#)). Claramente, un número insuficiente o una disminución funcional de las células β es fundamental para la hiperglucemia y las complicaciones posteriores de la diabetes. Comprender el estado de las células β es clave para definir los subtipos de diabetes.

Diabetes tipo 1

La secreción anormal de insulina puede ocurrir mucho antes del diagnóstico de diabetes tipo 1 ([70](#) - [73](#)), con una disminución gradual que comienza al menos 2 años antes del diagnóstico y se acelera próximamente al diagnóstico ([74](#) , [75](#)). Una disminución en la sensibilidad de las células β a la glucosa ([76](#)) parece ocurrir en un período de tiempo similar. A medida que falla la respuesta insulínica temprana, la respuesta insulínica posterior se vuelve mayor, lo que indica un posible mecanismo compensatorio. La pérdida acelerada de la respuesta a la insulina continúa en el período posdiagnóstico temprano ([77](#)).

La disminución de la secreción de insulina durante los primeros años después del diagnóstico se ha descrito como bifásica, más pronunciada durante el primer año que durante el segundo año después del diagnóstico. Los datos también sugieren que la tasa de disminución es más lenta en los adultos ([78](#)). La pérdida de secreción de insulina puede continuar durante años después del diagnóstico hasta que queda poca o ninguna secreción de insulina. Sin embargo, los niveles bajos de péptido C son detectables en la mayoría de los pacientes después de 30 años de diabetes tipo 1 ([79](#)).

Los niveles de glucosa también suelen estar elevados años antes del diagnóstico de diabetes tipo 1 ([80 - 82](#)). Incluso dentro del rango normal, los niveles más altos de glucosa son predictivos de diabetes tipo 1 ([83](#)). Hay amplias fluctuaciones de glucosa durante la progresión a diabetes tipo 1 ([84](#)). Los marcadores metabólicos de progresión, como la aparición de disglucemia, podrían utilizarse para predecir con mayor precisión la aparición de diabetes en personas en riesgo ([41, 85](#)). Las puntuaciones de riesgo que combinan cambios dinámicos en la glucosa y el péptido C pueden mejorar aún más la predicción ([86, 87](#)).

Diabetes tipo 2

La secreción defectuosa de insulina es fundamental para la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Para mantener niveles normales de glucosa, la secreción de insulina varía en un amplio rango en respuesta a la sensibilidad a la insulina. La relación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina es curvilínea y se expresa como el índice de disposición. Las personas con diabetes tipo 2 no pueden aumentar adecuadamente la secreción de insulina para superar la resistencia a la insulina y tienen un índice de disposición bajo ([88](#)). En consecuencia, mientras que los niveles absolutos de insulina pueden ser más altos en sujetos obesos con diabetes tipo 2 que son resistentes a la insulina que en sujetos de control delgado que son sensibles a la insulina, son más bajos de lo apropiado para su grado de resistencia a la insulina. La secreción de insulina de primera fase, especialmente en respuesta a la estimulación de la glucosa, se altera o se pierde notablemente ([89](#)). La secreción máxima de insulina y la potenciación por hiperglucemia de las respuestas de insulina a estímulos sin glucosa están severamente reducidas ([90](#)), y la proporción de proinsulina a insulina (péptido C) es alta en la diabetes tipo 2 ([91](#)). Con el tiempo, la hiperglucemia tiende a volverse más severa y más difícil de tratar. Esta naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2 generalmente se debe al deterioro continuo de la función de las células β .

Mientras que la prediabetes y la diabetes se diagnostican mediante umbrales absolutos ([92](#)), la disglucemia es un continuo que progresa desde lo normal hasta la diabetes manifiesta. La detección temprana ofrece una ventana para el tratamiento que puede prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones ([93, 94](#)). En la prediabetes, la intolerancia a la glucosa o la alteración de la glucosa en ayunas indican niveles de glucosa más altos de lo normal pero no en el rango de la diabetes ([92](#)). Actualmente, la mayoría de los médicos no tratan a estos pacientes para controlar completamente los niveles de glucosa en sangre. Incluso después del inicio de la terapia en la diabetes manifiesta, la intensificación de la terapia a menudo se retrasa ([95 - 97](#)), lo que expone a las personas a la hiperglucemia durante años ([93](#)).

Varios estudios han demostrado que el tratamiento con cambios en el estilo de vida o medicamentos pueden reducir la progresión de la prediabetes a la diabetes ([98, 99](#)). Además, se ha demostrado un beneficio clínico de la terapia temprana ([100, 101](#)), con reducciones en la retinopatía y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas ([102](#)). Esta evidencia sugiere que identificar la prediabetes en una etapa temprana y mantener los niveles de glucosa cerca de lo normal podría cambiar la historia natural de la enfermedad ([93](#)).

Brechas de investigación.

El fuerte consenso de este grupo fue que el defecto principal que produce hiperglucemia es un número insuficiente de células β y/o función de células β (de diversas etiologías). Desde este punto de vista centrado en las células β , es imperativo determinar qué factores etiológicos son la base de los patrones anormales de secreción de insulina en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Se necesitan biomarcadores y herramientas de imagen para evaluar la masa de células β y la pérdida de masa funcional y para monitorear la progresión y la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Es necesario determinar el punto en el que la disfunción de las células β se vuelve irreversible. Es necesario determinar la base molecular del defecto secretor de insulina específico de la glucosa y el papel de la desdiferenciación de las células β en la diabetes tipo 1 y en la diabetes tipo 2. Se desconoce hasta qué punto la resistencia a la insulina contribuye a la glucemia y a las complicaciones de la diabetes tipo 1. Se necesita investigación para determinar si el aumento de la actividad de las células β , estimulada por la resistencia a la insulina, aumenta o acelera la lesión de las células β en la diabetes tipo 1 y en la diabetes tipo 2 y para identificar los mecanismos por los cuales las células β pueden superar un entorno resistente a la insulina. .

Autoinmunidad

Los autoanticuerpos circulantes contra la insulina, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la proteína tirosina fosfatasa IA-2 y/o el transportador de zinc 8 pueden detectarse antes del diagnóstico clínico de diabetes tipo 1 ([103](#)). Si bien las personas con positividad de un solo autoanticuerpo con frecuencia vuelven a ser negativas, la reversión es rara en personas con múltiples autoanticuerpos ([104](#)). Actualmente, carecemos de suficientes biomarcadores y técnicas de imagen para monitorear los brotes de autoanticuerpos, las reversiones y la progresión a la diabetes tipo 1. La presencia de dos o más autoanticuerpos contra los islotes en niños con genotipos de riesgo HLA o con familiares que tienen diabetes tipo 1 se asocia con un riesgo del 75 % de desarrollar diabetes clínica dentro de los 10 años ([105](#)). El riesgo es incremental con la detección de un número creciente de autoanticuerpos ([105 - 107](#)). Una prueba positiva para al menos dos autoanticuerpos ahora se considera una etapa diagnóstica de diabetes tipo 1 ([tabla 1](#)) ([41](#)). La presencia de autoanticuerpos contra los islotes refleja una respuesta inmunitaria subyacente de las células B y T a los antígenos de las células β . Las respuestas autoinmunes a las células β conducen a la pérdida

de masa y función de las células β y al inicio de la intolerancia a la glucosa, lo que representa la siguiente etapa distinta antes del inicio de los síntomas clínicos de la diabetes.

tabla 1

Estadificación de la diabetes tipo 1

	Nivel 1	Etapa 2	Etapa 3
Características fenotípicas	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Normoglucemia • Presintomático 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Disglucemia • Presintomático 	<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo reciente • Hiperglucemia • Sintomático
Criterios de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Sin alteración de la tolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Disglucemia: alteración de la glucosa en ayunas y/o alteración de la tolerancia a la glucosa • Glucosa plasmática en ayunas 100–125 mg/dL • Glucosa plasmática a las 2 h 140–199 mg/dL • HbA_{1c} 5,7–6,4 % o ≥ 10 % de aumento en HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas clínicos • Diabetes según criterios estándar

[Abrir en una ventana separada](#)

A pesar del fuerte valor pronóstico de la autoinmunidad en la diabetes tipo 1, no existe una estrategia exitosa para prevenirla o tratarla. HLA confiere una fuerte susceptibilidad para el desarrollo de dos o más autoanticuerpos contra los islotes ([108](#)). Para la prevención primaria de la autoinmunidad de las células β en los niños, los datos sugieren que puede haber un período crítico en los primeros 2 años de vida ([109](#) - [111](#)).

Curiosamente, los autoanticuerpos contra GAD están presentes en ~5 % de las personas diagnosticadas con diabetes tipo 2 ([112](#)). En comparación con los pacientes con diabetes tipo 2 sin anticuerpos contra GAD, estos pacientes tienen un IMC más bajo y una función residual de las células β . Además, tienen un perfil genético más similar al de los pacientes con diabetes tipo 1 y un requerimiento más temprano de terapia con insulina ([112](#)), lo que sugiere que la diabetes autoinmune en adultos puede ser en realidad una forma de diabetes tipo 1 que exhibe una progresión lenta asociada con una posterior edad de inicio.

Brechas de investigación

El grupo reunido estuvo de acuerdo en que si bien está claro que la inflamación y la autoinmunidad conducen a la destrucción de las células β característica de la diabetes tipo 1, se necesita mucha más información para comprender la fisiopatología y la progresión de la autoinmunidad relacionada con la diabetes a fin de desarrollar enfoques racionales para prevenir o revertirla. No tenemos una comprensión clara de si los diferentes objetivos antigénicos, la positividad de un solo anticuerpo u otros factores contribuyentes tienen correlatos de pronóstico, genéticos y ambientales variables que se pueden usar para desarrollar y aplicar mejor las terapias personalizadas apropiadas para la etapa. Es necesario determinar los mecanismos moleculares por los que las células β mueren o fallan en presencia de autoinmunidad de células β . Se necesitan biomarcadores y herramientas de imágenes para definir la reversión o la autoinmunidad estable frente a la autoinmunidad activa o exacerbada.

Terapéutica

Aparte de la insulina y los análogos de insulina, las terapias para la diabetes incluyen aquellas que mejoran la secreción de insulina, aquellas que estimulan la acción de la insulina, aquellas que reducen la producción de glucosa hepática y endógena, y aquellas que impactan la glucemia a través de otros mecanismos. Al comprender mejor la fisiopatología y la historia natural de varios subtipos de diabetes y aplicar lo que sabemos sobre los modos de acción y la farmacogenómica de las terapias existentes, podemos aplicar mejor un enfoque personalizado para el control de la diabetes. Existe un creciente cuerpo de evidencia con respecto a qué subconjuntos fenotípicos y genotípicos de pacientes con diabetes responden mejor o son resistentes a terapias específicas ([113](#)), incluidas las sulfonilureas ([114](#) , [115](#)), la metformina ([116](#) , [117](#)), tiazolidinedionas ([118](#) , [119](#)), tratamientos con incretinas ([120](#)) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) ([121](#) , [122](#)).

Diabetes tipo 1

Las personas con diabetes tipo 1 requieren terapia intensiva, caracterizada por la administración de insulina exógena a través de múltiples inyecciones diarias de insulina de acción rápida con las comidas e insulina basal, o con infusión subcutánea continua de insulina a través de bombas. No hay diferencias significativas generalizables en eficacia o seguridad entre los dos enfoques ([123](#)).

El objetivo de la terapia intensiva con insulina es mantener la concentración de glucosa lo más cerca posible de lo normal y evitar la hipoglucemia. Alcanzar este objetivo requiere la individualización del tratamiento y los objetivos, que también pueden cambiar con el tiempo dentro de los individuos. El objetivo glucémico de la American Diabetes Association para adultos es HbA_{1c} <7%. Sin embargo, la consideración de las circunstancias individuales es fundamental. Se recomienda que los pacientes pediátricos tengan como objetivo <7,5 %, mientras que los adultos que pueden hacerlo de manera segura deben tener como objetivo <6,5 % ([92](#)).

Se han desarrollado preparaciones de análogos de insulina de acción prolongada y de acción corta con perfiles de tiempo de acción más predecibles, lo que permite a los pacientes lograr una administración de insulina más fisiológica y, por lo tanto, un control más estricto de la glucosa con menos efectos secundarios. Las tecnologías para el autocontrol de la glucosa en sangre y la monitorización continua de la glucosa han avanzado en los últimos años y se están generalizando. La monitorización continua de la glucosa permite a los pacientes visualizar cambios en los niveles de glucosa y adaptar su tratamiento en tiempo real ([124](#)). El análogo de amilina, pramlintida, está aprobado para su uso como complemento de la insulina en pacientes con diabetes tipo 1 que no han alcanzado los objetivos glucémicos a pesar de la terapia con insulina optimizada. La pramlintida reduce la glucosa posprandial ([125](#)), mejorando así el control glucémico general, y tiene un efecto de pérdida de peso modesto pero significativo. Sin embargo, la pramlintida añadida a la insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia ([126](#) , [127](#)).

También se han investigado varios agentes actualmente aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 para su uso en la diabetes tipo 1, incluidos los inhibidores de la α -glucosidasa ([128](#) , [129](#)), las tiazolidinedionas ([130](#) - [132](#)), la metformina ([133](#)), los agonistas del receptor del péptido 1 (GLP-1) ([134](#) , [135](#)), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) ([136](#)) e inhibidores de SGLT2 ([137](#) , [138](#)). Los beneficios de estos agentes en la diabetes tipo 1 no están bien establecidos y su eventual uso en esta población dependerá de una mayor demostración de eficacia y seguridad.

Diabetes tipo 2

Hay muchos agentes ahora disponibles para tratar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, con diferentes mecanismos de acción y dirigidos a diferentes componentes fisiopatológicos de la enfermedad. Muchos agentes no siempre pueden lograr un control adecuado a menos que se comiencen antes en la progresión de la enfermedad o se usen en combinaciones (metformina, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas). Esta limitación en la eficacia puede deberse en parte al hecho de que estos agentes a menudo se inician después de que la función o la masa de las células β se han deteriorado más allá de un nivel crítico o a sus efectos limitados sobre la secreción de insulina. Muchas personas con diabetes tipo 2 finalmente requieren terapia con insulina,

Envejecer

Los datos de ensayos controlados aleatorios en personas con diabetes tipo 2 menores de 18 años o mayores de 65 años son escasos. Los efectos beneficiosos del control estricto de la glucosa sobre las complicaciones tardan años en materializarse ([139](#) , [140](#)). Los objetivos de control de la glucosa deben adaptarse a la esperanza de vida, la fragilidad, la edad biológica y la situación social y no solo a la edad del calendario. Los objetivos de HbA_{1c} en esta población deben ajustarse cuando se usan agentes que causan efectos secundarios como la hipoglucemia. Sin embargo, es necesario abordar la hiperglucemia manifiesta para evitar complicaciones agudas de la diabetes y un estado catabólico ([141](#)).

Comorbilidades: Insuficiencia Renal.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente de la diabetes. También es una comorbilidad independiente, muy a menudo causada por complicaciones vasculares en personas con diabetes tipo 2. Las opciones terapéuticas se vuelven más limitadas debido a las contraindicaciones (p. ej., metformina) o la necesidad de una buena función renal para lograr la eficacia (p. ej., inhibidores de SGLT2), lo que deja a muchos pacientes con solo terapia con insulina ([142](#)). Es posible que sea necesario adaptar los objetivos para el control de la glucosa en la población con insuficiencia renal, ya que la insuficiencia renal también predispone a la hipoglucemia ([143](#)). El uso de HbA_{1c} también es problemático en personas con insuficiencia renal debido a la reducción de la supervivencia de los glóbulos rojos, el uso de eritropoyetina, las modificaciones de la hemoglobina (p. ej., carbamilación) y la destrucción mecánica de los glóbulos rojos en la diálisis ([144](#)).

Comorbilidades: Complicaciones Cardiovasculares.

Las complicaciones cardiovasculares requieren un abordaje multifactorial, que incluya el control de la presión arterial y los lípidos. La hipoglucemia está relacionada con arritmias y mortalidad en personas con antecedentes de eventos cardiovasculares ([145](#)). Sin embargo, cuando se pueden usar agentes que no causan hipoglucemia, se debe buscar un control estricto de la glucosa. Se ha demostrado que agentes como los inhibidores de la DPP-4 ([146](#) - [148](#)) y los agonistas del receptor de GLP-1 ([149](#)) son seguros en esta población. Algunos agentes, como la pioglitazona ([150](#)) y la metformina ([151](#)), pueden incluso ser cardioprotectores. Empagliflozina ([152](#)) y liraglutida ([153](#)) reducen la mortalidad cardiovascular y por todas las causas durante 2,5 a 5 años de tratamiento en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. La nefropatía es un factor de riesgo reconocido de complicaciones cardiovasculares, especialmente en la diabetes tipo 1 ([143](#)).

Peso

Para evitar las comorbilidades y complicaciones asociadas a la obesidad, el control del peso debe ser una prioridad en todos los pacientes, independientemente del IMC. La pérdida de peso se puede lograr mediante una intervención en el estilo de vida, eligiendo medicamentos para reducir la glucosa que promuevan la pérdida de peso e incorporando la farmacoterapia para la obesidad o la cirugía bariátrica en los pacientes apropiados ([154](#)).

Brechas de investigación

Si bien los esfuerzos de investigación y desarrollo en las últimas décadas han llevado a la disponibilidad de varias clases nuevas de medicamentos y nuevas formulaciones de insulina y métodos de administración, aún no tenemos una comprensión clara de los enfoques ideales para seleccionar los regímenes de tratamiento apropiados para individuos particulares. Con una

caracterización más profunda de la fisiopatología y la historia natural de los subtipos de diabetes junto con la farmacogenómica de las terapias nuevas y existentes, podemos comenzar a desarrollar un enfoque más personalizado para el control de la diabetes.

Varias áreas pueden ser abordadas inmediatamente. Esto incluye la realización de ensayos clínicos en poblaciones vulnerables y poco estudiadas, incluidos los ancianos y los niños, que son fundamentales para validar tratamientos basados en evidencia más precisos en estas poblaciones. Los estudios que examinan la aplicación apropiada de terapias inmunitarias en combinación (secuencial o simultáneamente) para atacar la respuesta inmunitaria específica de las células β , la inflamación de los islotes y una inmunorregulación defectuosa más global son fundamentales. Para la diabetes tipo 2, se debe estudiar el uso temprano de combinaciones de agentes hipoglucemiantes. Para las personas con diabetes que tienen sobrepeso u obesidad, se necesitan estudios para determinar si los medicamentos para bajar de peso y la cirugía bariátrica podrían usarse para apoyar los objetivos del tratamiento de la diabetes.

Complicaciones

El control intensivo de la glucemia puede reducir las complicaciones de la diabetes ([140](#) , [155](#)). De hecho, en las décadas posteriores a la publicación de estos estudios por primera vez, las tasas de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes y las muertes por crisis hiperglucémicas han disminuido sustancialmente ([156](#)). Sin embargo, las complicaciones de la diabetes siguen siendo la mayor amenaza para la salud de las personas que viven con diabetes. Los esfuerzos de investigación para identificar variables clínicas y biomarcadores que indiquen la presencia o progresión de complicaciones pueden conducir a una mejor comprensión del riesgo y ayudar a identificar a las personas que pueden beneficiarse de terapias particulares para reducir el impacto de la diabetes.

Diabetes tipo 1

La fisiopatología subyacente que conduce a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 1 sigue sin estar clara. Está en parte relacionado con la nefropatía y parece ser distinto de la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes tipo 2 ([157](#)). El tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 con insulina a menudo conduce al aumento de peso. Simultáneamente con el aumento de la incidencia de obesidad en toda la población, muchas personas con diabetes tipo 1 han comenzado a exhibir características de obesidad y síndrome metabólico, lo que probablemente aumenta el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular se derivan predominantemente de estudios sobre diabetes tipo 2 o poblaciones que no discriminaron entre tipos de diabetes. Los factores de riesgo deben monitorearse y tratarse en la diabetes tipo 1 para alcanzar los objetivos recomendados, pero se necesita investigación para determinar las distinciones en la fisiopatología del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1 e identificar las terapias apropiadas para reducir el riesgo.

La enfermedad renal predice la enfermedad cardiovascular en personas con diabetes tipo 1 ([143](#)) y se asocia con el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares adicionales con el tiempo. Las personas con diabetes tipo 1 muestran signos de rigidez arterial prematura que se acentúa aún más en las personas con nefropatía diabética.

Existe una propensión genética a la nefropatía diabética que alcanza su punto máximo a los 10 a 14 años de duración de la diabetes tipo 1 ([158](#)). El riesgo se estabiliza después de 15 años de duración y la incidencia de microalbuminuria coincide con este patrón (FinnDiane Study Group, observaciones no publicadas). La incidencia máxima de macroalbuminuria y enfermedad renal en etapa terminal se retrasa de 10 a 15 años con respecto a la aparición de microalbuminuria. La progresión a la enfermedad renal en etapa terminal está relacionada con la edad de inicio y la duración de la diabetes ([159](#)). El sexo femenino parece ser protector si la edad de inicio se produce durante o después de la pubertad. Factores similares influyen en el riesgo y la progresión de la retinopatía diabética. El control intensivo de la glucosa reduce significativamente el riesgo de neuropatía periférica diabética y neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes tipo 1 ([160](#)).

La variabilidad promedio de HbA_{1c} y HbA_{1c} es mayor en personas que progresan a enfermedad renal diabética ([161](#)). Aquellos con más componentes del síndrome metabólico tienen más enfermedad renal y mayor HbA_{1c} . Una persona con diabetes tipo 1 tiene muchas más probabilidades de desarrollar enfermedad renal diabética si un hermano con diabetes tipo 1 la tiene. El riesgo de nefropatía diabética en la diabetes tipo 1 es cuatro veces mayor en niños cuyas madres tienen diabetes tipo 1 que en aquellos sin un padre con diabetes ([162](#)), lo que indica un papel de la epigenética en el desarrollo de la enfermedad renal. Se han identificado metabolitos en la orina que resaltan la participación potencial de la disfunción mitocondrial en la enfermedad renal diabética ([163](#)).

Diabetes tipo 2

Una gran proporción de personas con diabetes tipo 2 también tienen componentes no hiperglucémicos del síndrome metabólico ([164](#)), que incluyen hipertensión, hiperlipidemia y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas características metabólicas están interrelacionadas y deben considerarse colectivamente. La reducción de múltiples factores de riesgo es crítica. El metabolismo de las lipoproteínas suele ser anormal en la nefropatía diabética, pero las estrategias de tratamiento para evitar la enfermedad cardiovascular en esta población no están claras. Las estatinas parecen ser ineficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares en personas con enfermedad renal en etapa terminal ([165](#) , [166](#)). Una vez que se toman estatinas, los fibratos pueden no ser beneficiosos para prevenir enfermedades cardiovasculares en esta población, pero pueden tener beneficios microvasculares a través de acciones antiinflamatorias ([167](#)). Hay datos razonablemente buenos que indican

que la absorción de colesterol es mayor en la diabetes, lo que sugiere que la ezetimiba podría tener efectos únicos en la diabetes ([168](#) , [169](#)).

El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta sustancialmente cuando la tasa de filtración glomerular estimada cae por debajo de 45 ml/min/1,73 m². La microalbuminuria no siempre se debe a la nefropatía diabética ([170](#)), pero es un marcador de inflamación que indica una fuga vascular y un mayor riesgo cardiovascular. La albuminuria se ha utilizado como marcador de nefropatía diabética durante tres décadas. Sin embargo, su poder es limitado. Varía en un 25-30% diario en individuos ([171-174](#)). Es transitorio y los pacientes pueden volver a la albuminuria normal sin tratamiento.

Curiosamente, la firma metabólica urinaria de la enfermedad renal diabética es similar en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 ([163](#)). Los biomarcadores recientemente identificados, como la adiponectina urinaria y el receptor 1 del factor de necrosis tumoral α en suero, pueden ser mejores predictores de nefropatía que la tasa de excreción de albúmina; sin embargo, requieren mayor evaluación en estudios prospectivos.

El control estricto de la glucemia es la única estrategia conocida para prevenir o retrasar el desarrollo de la neuropatía periférica, y la neuropatía autonómica cardíaca es quizás aún más importante en relación con la mortalidad cardiovascular ([175](#)). Sin embargo, faltan ensayos clínicos aleatorios para determinar los objetivos apropiados. Los resultados de enfermedad cardiovascular y mortalidad se han mezclado en diferentes estudios.

Brechas de investigación

Los expertos reunidos acordaron que los medios para determinar qué personas con diabetes desarrollarán complicaciones particulares siguen sin estar claros. Se necesitan esfuerzos de investigación para delinear los mecanismos que sustentan el desarrollo de complicaciones en la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 e identificar las diferencias entre ellas. Por ejemplo, es necesario determinar las contribuciones de la genética al desarrollo de complicaciones en poblaciones específicas. También es necesario evaluar los beneficios de la detección y el tratamiento temprano para controlar los niveles de glucosa en personas con diabetes presintomática sobre el desarrollo de complicaciones.

En algunos casos, los datos que respaldan las recomendaciones de tratamiento actuales provienen de poblaciones que son demasiado heterogéneas para ser suficientemente representativas de los subtipos de diabetes. Por ejemplo, las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de complicaciones cardiovasculares se derivan predominantemente de datos en diabetes tipo 2 o en poblaciones que no discriminaron entre tipos de diabetes. Por lo tanto, se necesitan datos que respalden objetivos basados en evidencia para evitar complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 1.

También hay algunos problemas específicos que deben abordarse en torno a complicaciones específicas para informar mejor el tratamiento. Por ejemplo, debido a las asociaciones no concluyentes, se necesitan ensayos para determinar si los fibratos pueden modificar la evolución natural de la retinopatía y, de ser así, mediante qué mecanismos. Dadas las limitaciones de los predictores actuales de progresión de la enfermedad renal, se necesitan mejores biomarcadores. Finalmente, se necesita una mejor comprensión de cómo las complicaciones de la diabetes se afectan entre sí y cómo afectan los enfoques de tratamiento. Esto subraya la necesidad de estudios que comparen la efectividad de diferentes estrategias para el control de la glucosa en subpoblaciones con comorbilidades.

Conclusiones

Actualmente, la diabetes se clasifica ampliamente como tipo 1, tipo 2, gestacional y un grupo de "otros síndromes específicos". Sin embargo, la creciente evidencia sugiere que hay poblaciones de individuos dentro de estas amplias categorías que tienen subtipos de enfermedad con una etiología bien definida que puede caracterizarse clínicamente (p. ej., LADA, MODY). Estos desarrollos sugieren que tal vez, con una investigación más enfocada en áreas críticas, nos estamos acercando a un punto en el que sería posible categorizar la diabetes de una manera más precisa que pueda informar las decisiones de tratamiento individuales.

La caracterización de la progresión de la enfermedad está mucho más desarrollada para la diabetes tipo 1 que para la diabetes tipo 2. Los estudios de familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 sugieren que la presencia persistente de dos o más autoanticuerpos es un predictor casi seguro de hiperglucemia clínica y diabetes. La tasa de progresión depende de la edad de aparición de los anticuerpos, el número de anticuerpos, la especificidad de los anticuerpos y el título. El aumento de los niveles de glucosa y HbA_{1c} precede sustancialmente al inicio clínico de la diabetes, lo que hace factible el diagnóstico mucho antes del inicio de la cetoacidosis diabética. Se pueden identificar tres etapas distintas de la diabetes tipo 1 ([tabla 1](#)) y servir como marco para futuras investigaciones y toma de decisiones regulatorias ([41](#)).

Los caminos hacia la muerte y disfunción de las células β están menos definidos, pero la secreción de insulina deficiente de las células β frente a la hiperglucemia parece ser el denominador común. Es probable que los futuros esquemas de clasificación de la diabetes se centren en la fisiopatología de la disfunción subyacente de las células β y la etapa de la enfermedad según lo indique el estado de la glucosa (normal, alterada o diabética).

Recientemente, el estudio All New Diabetics in Scania (ANDIS) informó cinco subtipos distintos de diabetes sobre la base del agrupamiento de información clínica, sanguínea y genética en pacientes recién diagnosticados en Suecia ([176](#)). Es importante destacar que estos subtipos de diabetes parecen estar diferencialmente relacionados con el riesgo de complicaciones

particulares. Los investigadores confirmaron agrupaciones y relaciones similares entre pacientes en Finlandia. Este modelo representa un ejemplo notable de un enfoque que, con información adicional, podría refinarse en poblaciones más diversas para comenzar a desarrollar clasificaciones significativas basadas en características clínicas, datos demográficos y biomarcadores novedosos para el riesgo, la progresión y las complicaciones de la enfermedad en poblaciones discretas.

Las lagunas de investigación críticas restantes actualmente impiden la realización de una verdadera medicina de precisión para las personas con diabetes. Los autores han esbozado algunas de estas brechas clave ([Tabla complementaria 1](#)) y piden a la comunidad de investigación de diabetes que aborde estas preguntas abiertas para comprender mejor los mecanismos genéticos y moleculares de la diabetes y sus complicaciones, definir fenotipos y genotipos de subtipos de diabetes y usar esta comprensión en el desarrollo y aplicación de terapias para prevenir y tratar la diabetes y sus complicaciones.

Comprender las vías de pérdida de masa y función de las células β es clave para abordar todas las formas de diabetes y evitar las complicaciones de la diabetes; por lo tanto, las brechas en estas áreas temáticas se destacan como prioridades particulares entre las muchas áreas críticas que quedan por investigar. Al abordar las brechas de investigación señaladas, podremos refinar aún más los modelos y hacer distinciones significativas para determinar el estadio de la diabetes.

Material suplementario

Tabla Suplementaria:

[Haga clic aquí para ver.](#) ^(102K, pdf)

Información del artículo

Expresiones de gratitud. Los autores agradecen a los miembros del comité directivo y oradores del simposio de investigación Diferenciación de la diabetes por fisiopatología, historia natural y pronóstico por las excelentes presentaciones, debates y contribuciones a la conferencia. JSS, GLB, EB, RHE, LG, P.-HG, RAI, CM, JPP, AP, DAS, JMS, JPHW y RER fueron los presentadores. Otros profesores incluyeron a Michael Bergman, Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York; Barbara E. Corkey, Facultad de Medicina de la Universidad de Boston; James R. Gavin III, Facultad de Medicina de la Universidad de Emory; Stanley Schwartz, Universidad de Pensilvania; y Kumar Sharma, Universidad de California en San Diego. La conferencia fue financiada en parte por una subvención educativa sin restricciones de Novo Nordisk Inc. El patrocinador no tuvo influencia en la selección de oradores, selección de los miembros del grupo de redacción, temas o contenido cubierto en la conferencia, o el contenido de este informe. Los autores agradecen a Shirley Ash de la Asociación Estadounidense de Diabetes por su ayuda con la conferencia.

Dualidad de Interés. JSS informa honorarios personales de Adocia, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dance Biopharm, Debiopharm, DexCom Inc., Genentech, Gilead, Intarcia Therapeutics, Merck, Regeneron, Sanofi, vTv Therapeutics y Valeritas fuera del trabajo presentado. GLB informa honorarios personales de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, NxStage y Sanofi fuera del trabajo presentado. GLB es un empleado especial del gobierno de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. y los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid. TD, ATM y RER son empleados de la Asociación Estadounidense de Diabetes, que recibió una subvención educativa sin restricciones de Novo Nordisk Inc. para apoyar el simposio de investigación. P.-HG informa tarifas personales de AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genzyme, Janssen, Medscape, MSD, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi fuera del trabajo presentado. YH informa subvenciones y honorarios personales de Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Novo Nordisk y Sanofi; subvenciones de Esparion, Grifolis, Hamni, Intarcia y Lexicon; y honorarios personales de Amarin, Eli Lilly, Eisai, Janssen, Regeneron y Vivus (todos fuera del trabajo presentado). RAI informa honorarios personales de Janssen fuera del trabajo presentado. JPHW informa subvenciones de la Fundación de Investigación Novo Nordisk durante la realización del estudio. JPHW informa subvenciones de AstraZeneca y Novo Nordisk; honorarios personales de AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals, Orexigen y Novo Nordisk; y otro apoyo institucional de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen Pharmaceuticals, Orexigen y Novo Nordisk (todos fuera del trabajo presentado).

notas al pie

Este artículo contiene datos complementarios en línea en <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/db16-0806/-/DC1>.

Referencias

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. . Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2015: un enfoque centrado en el paciente: actualización de una declaración de posición de la Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes . *Cuidado de la Diabetes* 2015; 38 :140–149 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

2. Instituto Nacional de Salud y Excelencia Asistencial. Guía NICE [Internet]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/diabetes-and-other-endocrinal--nutritional-and-metabolic-conditions/diabetes?unlid=957964380201659104345> . Consultado el 27 de enero de 2016
3. Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV, et al. . Una actualización de 2015 sobre patología molecular predictiva y su papel en la terapia dirigida contra el cáncer: una revisión centrada en la relevancia clínica . *Cancer Gene Ther* 2015; 22 :417–430 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
4. Matveyenko AV, Mayordomo PC. Relación entre la masa de células beta y la aparición de diabetes . *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Supl. 4):23–31 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis y masa de células β en la historia natural de la diabetes tipo 1. *Diabetes* 2016;65:719–731 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
6. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Función de las células β en sujetos que van desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes manifiesta: un nuevo análisis . *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 :493–500 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. .; BUSCAR Estudio de diabetes en jóvenes . Prevalencia de diabetes tipo 1 y tipo 2 entre niños y adolescentes de 2001 a 2009 . *JAMA* 2014; 311 :1778–1786 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Federación Internacional de Diabetes. *Atlas de la diabetes de la FID, 7.ª edición* [Internet], 2015. Disponible en <http://diabetesatlas.org> . Consultado el 7 de enero de 2016 [[Google Scholar](#)]
9. Informe de estadísticas nacionales de diabetes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades : *Estimaciones de la diabetes y su carga en los Estados Unidos, 2014* . Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., 2014 [[Google Scholar](#)]
10. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiología de la diabetes tipo 1 . *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39 :481–497 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. .; el grupo de epidemiología de la Red Escocesa de Investigación de la Diabetes; Registro Renal Escocés. Esperanza de vida estimada en una cohorte escocesa con diabetes tipo 1, 2008-2010 . *JAMA* 2015; 313 :37–44 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Diabetes autoinmune latente en adultos: definición, prevalencia, función de las células β y tratamiento . *Diabetes* 2005; 54 (Suplemento 2):S68–S72 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidencia de diabetes tipo 1 infantil en todo el mundo. Grupo de Proyecto Diabetes Mondiale (DiaMond) . *Cuidado de la Diabetes* 2000; 23 : 1516-1526 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
14. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Desencadenantes ambientales y determinantes de la diabetes tipo 1 . *Diabetes* 2005; 54 (Suplemento 2):S125–S136 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Tasas ajustadas por edad de diabetes diagnosticada por 100 habitantes civiles no institucionalizados, por sexo, Estados Unidos, 1980–2014 [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figbysex.htm> . Consultado el 19 de noviembre de 2015
16. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Incidencia de diabetes tipo 2 y posición socioeconómica: una revisión sistemática y metanálisis . *Int J Epidemiol* 2011; 40 :804–818 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
17. Prasad RB, Groop L. Genética de la diabetes tipo 2: trampas y posibilidades . *Genes (Basilea)* 2015; 6 :87–123 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, et al. . Consecuencias metabólicas de antecedentes familiares de NIDDM (el estudio de Botnia): evidencia de efectos parentales específicos del sexo . *Diabetes* 1996; 45 :1585–1593 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
19. Hämäläinen AM, Knip M. Autoinmunidad y riesgo familiar de diabetes tipo 1 . *Curr Diab Rep* 2002; 2 :347–353 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Riesgos familiares para la diabetes tipo 2 en Suecia . *Cuidado de la Diabetes* 2010; 33 :293–297 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Implicaciones clínicas de una clasificación genética molecular de la diabetes monogénica de células beta . *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4 :200–213 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
22. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes en gemelos idénticos. Un estudio de 200 pares . *Diabetología* 1981; 20 :87–93 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

23. Srikanta S, Ganda OP, Eisenbarth GS, Soeldner JS. Los anticuerpos contra las células de los islotes y la función de las células beta en trillizos monocigóticos y gemelos inicialmente discordantes para la diabetes mellitus tipo I. *N Engl J Med* 1983; 308 :322–325 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
24. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordancia para la autoinmunidad de islotes entre gemelos monocigóticos. *N Engl J Med* 2008; 359 :2849–2850 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
25. Rico SS. Mapeo de genes en diabetes. Perspectiva epidemiológica genética. *Diabetes* 1990; 39 :1315–1319 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. . Riesgo genético extremo de diabetes tipo 1A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 :14074–14079 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Noble JA, Valdés AM, Varney MD, et al. . ; Consorcio de Genética de la Diabetes Tipo 1. HLA clase I y susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1: resultados del Consorcio de Genética de la Diabetes Tipo 1. *Diabetes* 2010; 59 :2972–2979 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Hu X, Deutsch AJ, Lenz TL, et al. . Los efectos aditivos y de interacción en tres posiciones de aminoácidos en las moléculas HLA-DQ y HLA-DR impulsan el riesgo de diabetes tipo 1. *Nat Genet* 2015; 47 :898–905 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Cooper JD, Howson JMM, Smyth D, et al. . ; Consorcio de Genética de la Diabetes Tipo 1. Confirmación de nuevos loci de riesgo de diabetes tipo 1 en familias. *Diabetología* 2012; 55 :996–1000 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Long SA, Cerosaletti K, Bollyky PL, et al. . Los defectos en la señalización de IL-2R contribuyen a la disminución del mantenimiento de la expresión de FOXP3 en las células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ de sujetos diabéticos tipo 1. *Diabetes* 2010; 59 :407–415 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Long SA, Cerosaletti K, Wan JY, et al. . Una variante asociada a la autoinmunidad en PTPN22 revela un deterioro de la señalización de IL-2R en las células T CD4(+). *Genes Immun* 2011; 12 :116–125 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Pugliese A, Zeller M, Fernández A Jr, et al. . El gen de la insulina se transcribe en el timo humano y los niveles de transcripción se correlacionan con la variación alélica en el locus de susceptibilidad INS VNTR-IDD3 para la diabetes tipo 1. *Nat Genet* 1997; 15 :293–297 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
33. Sosinowski T, Eisenbarth GS. Diabetes tipo 1: antígeno primario/péptido/registro/complejo trimolecular. *Immunol Res* 2013; 55 :270–276 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Colli ML, Moore F, Gurzov EN, Ortis F, Eizirik DL. MDA5 y PTPN22, dos genes candidatos para la diabetes tipo 1, modifican las respuestas de las células beta pancreáticas al subproducto viral ARN de doble cadena. *Hum Mol Genet* 2010; 19 :135–146 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Marroquí L, Dos Santos RS, Fløyel T, et al. . TYK2, un gen candidato para la diabetes tipo 1, modula la apoptosis y la respuesta inmunitaria innata en las células β pancreáticas humanas. *Diabetes* 2015; 64 :3808–3817 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Fløyel T, Kaur S, Pociot F. Genes que afectan la función de las células β en la diabetes tipo 1. *Curr Diab Rep* 2015; 15:97. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Santin I, Eizirik DL. Los genes candidatos para la diabetes tipo 1 modulan la inflamación de los islotes pancreáticos y la apoptosis de las células β . *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (Suplemento 3):71–81 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Törn C, Hadley D, Lee HS, et al. . ; Grupo de estudio TEDDY. Papel de los SNP asociados a la diabetes tipo 1 en el riesgo de positividad de autoanticuerpos en el estudio TEDDY. *Diabetes* 2015; 64 :1818–1829 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Steck AK, Wong R, Wagner B, et al. . Efectos de los polimorfismos del gen no HLA en el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes y la diabetes tipo 1 en una población con genotipos HLA-DR,DQ de alto riesgo. *Diabetes* 2012; 61 :753–758 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Factores genéticos y epigenéticos en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1. *Pediatría* 2013; 132 :1112–1122 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
41. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. . Estadificación de la diabetes tipo 1 presintomática: una declaración científica de la JDRF, la Endocrine Society y la American Diabetes Association. *Cuidado de la Diabetes* 2015; 38 :1964–1974 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Redondo MJ, Muñoz J, Rodríguez LM, et al. . Asociación de la variación de TCF7L2 con la expresión de autoanticuerpos de un solo islote en niños con diabetes tipo 1. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014; 2 :e000008. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SFA. Superposición de la susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y diabetes autoinmune latente en adultos. *Curr Diab Rep* 2014; 14 :550. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

44. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. . Una puntuación de riesgo genético de diabetes tipo 1 puede ayudar a discriminar entre diabetes tipo 1 y tipo 2 en adultos jóvenes . *Cuidado de la Diabetes* 2016; 39 :337–344. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. .; Consorcio de Control de Casos Wellcome Trust; Investigadores del Consorcio de metaanálisis de rasgos relacionados con la glucosa y la insulina (MAGIC); Consorcio de Investigación Genética de Rasgos ANtropométricos (GIANT); Consorcio de la Red Asiática de Epidemiología Genética–Diabetes Tipo 2 (AGEN-T2D); Consorcio de diabetes tipo 2 del sur de Asia (SAT2D); Consorcio de replicación y metanálisis de la genética de la diabetes (DIAGRAM) . El análisis de asociación a gran escala proporciona información sobre la arquitectura genética y la fisiopatología de la diabetes tipo 2 . *Nat Genet* 2012; 44 :981–990 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Scott RA, Lagou V, Welch RP, et al. .; Consorcio de replicación y metanálisis de la genética de la diabetes (DIAGRAM). Los análisis de asociación a gran escala identifican nuevos loci que influyen en los rasgos glucémicos y brindan información sobre las vías biológicas subyacentes . *Nat Genet* 2012; 44 :991–1005 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, et al. .; Consorcio de replicación y metanálisis de la genética de la diabetes (DIAGRAM) . El mapeo fino genético y la anotación genómica definen los mecanismos causales en los loci de susceptibilidad a la diabetes tipo 2 . *Nat Genet* 2015; 47 :1415–1425 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Travers ME, Mackay DJG, Dekker Nitert M, et al. . Conocimientos sobre el mecanismo molecular para la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 en el locus KCNQ1 a partir de cambios temporales en el estado de impresión en islotes humanos . *Diabetes* 2013; 62 :987–992 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Portha B, Chavey A, Movassat J. Orígenes de la diabetes tipo 2 en los primeros años de vida: programación fetal de la masa de células beta. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:105076 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
50. Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, et al. .; Consorcio Go-T2D; Consorcio T2D-GENES. Las mutaciones de pérdida de función en SLC30A8 protegen contra la diabetes tipo 2 . *Nat Genet* 2014; 46 :357–363 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Schneider DA, von Herrath MG. Mecanismo patógeno viral potencial en la diabetes tipo 1 humana . *Diabetología* 2014; 57 :2009–2018 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Roivainen M, Klingel K. Infecciones por virus y riesgo de diabetes tipo 1 . *Curr Diab Rep* 2010; 10 :350–356 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
53. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. . Hacia la definición del microbioma autoinmune para la diabetes tipo 1 . *ISME J* 2011; 5 :82–91 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. . Momento de la exposición inicial a los cereales en la infancia y riesgo de autoinmunidad de los islotes . *JAMA* 2003; 290 :1713–1720 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
55. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Alimentación infantil temprana y riesgo de desarrollar autoanticuerpos asociados a la diabetes tipo 1 . *JAMA* 2003; 290 :1721–1728 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
56. Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, et al. . TEDDY--Los determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes: un ensayo clínico observacional . *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079 :320–326 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
57. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, et al. . Identificación de la construcción de tirosina fosfatasa 2 ⁽²⁵⁶⁻⁷⁶⁰⁾ como un marcador nuevo y sensible para la detección de la autoinmunidad de los islotes en pacientes diabéticos tipo 2: el estudio de diabetes autoinmune que no requiere insulina (NIRAD) 2 . *Diabetes* 2008; 57 :1276–1283 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
58. Brooks- Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP. Impacto de la autoinmunidad de los islotes en el declive funcional progresivo de las células β en la diabetes tipo 2 . *Cuidado de la Diabetes* 2014; 37 :3286–3293 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. La obesidad, la distribución de la grasa y el aumento de peso como factores de riesgo de diabetes clínica en hombres . *Cuidado de la Diabetes* 1994; 17 :961–969 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
60. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. El aumento de peso como factor de riesgo de diabetes mellitus clínica en mujeres . *Ann Intern Med* 1995; 122 :481–486 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
61. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CCM, et al. . Almacenamiento de grasa ectópica en el páncreas, el hígado y los depósitos de grasa abdominal: impacto en la función de las células β en individuos con metabolismo de glucosa alterado . *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 :459–467 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
62. Araneta MRG, Kanaya AM, Hsu WC, et al. . Puntos de corte de IMC óptimos para detectar diabetes tipo 2 en estadounidenses de origen asiático . *Cuidado de la Diabetes* 2015; 38 :814–820 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Efectos de la pérdida de peso sobre los mecanismos de hiperglucemia en la diabetes mellitus obesa no insulino dependiente . *Diabetes* 1986; 35 :990–998 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

64. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversión de la diabetes tipo 2: normalización de la función de las células beta en asociación con disminución del triacilglicerol en el páncreas y el hígado. *Diabetología* 2011; 54 :2506–2514 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. McCaffery JM, Jablonski KA, Franks PW, et al. ; Grupo de Investigación del Programa de Prevención de la Diabetes. Polimorfismo TCF7L2, pérdida de peso y relación proinsulina:insulina en el programa de prevención de diabetes. *PLoS Uno* 2011; 6 :e21518. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, et al. . Determinantes de la remisión de la diabetes y el control glucémico después de la cirugía bariátrica. *Cuidado de la Diabetes* 2016; 39 :166–174 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
67. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102–110 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Laybutt DR, Kaneto H, Hasenkamp W, et al. . Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to β -cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 2002;51:413–423 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving β -cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 3):S16–S21 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Vardi P, Crisa L, Jackson RA. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:93–102 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Chase HP, Voss MA, Butler-Simon N, Hoops S, O'Brien D, Dobersen MJ. Diagnosis of pre-type I diabetes. *J Pediatr* 1987;111:807–812 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Srikanta S, Ganda OP, Rabizadeh A, Soeldner JS, Eisenbarth GS. First-degree relatives of patients with type I diabetes mellitus. Islet-cell antibodies and abnormal insulin secretion. *N Engl J Med* 1985;313:461–464 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Franklin BH, et al. . Triad of markers for identifying children at high risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1985;254:1469–1472 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. ; Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Groups . Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants. *Diabetes* 2013;62:4179–4183 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin LE, et al. ; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group . Trends of earlier and later responses of C-peptide to oral glucose challenges with progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants. *Diabetes Care* 2010;33:620–625 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Ferrannini E, Mari A, Nofrate V, Sosenko JM, Skyler JS; DPT-1 Study Group . Progression to diabetes in relatives of type 1 diabetic patients: mechanisms and mode of onset. *Diabetes* 2010;59:679–685 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al. . Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2008;31:2188–2192 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group . Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. *Diabetes* 2012;61:2066–2073 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Oram RA, Jones AG, Besser REJ, et al. . The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014;57:187–191 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Rosenbloom AL, Hunt SS, Rosenbloom EK, Maclaren NK. Ten-year prognosis of impaired glucose tolerance in siblings of patients with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982;31:385–387 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Tarn AC, Smith CP, Spencer KM, Bottazzo GF, Gale EA. Type I (insulin dependent) diabetes: a disease of slow clinical onset? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:342–345 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Beer SF, Heaton DA, Alberti KG, Pyke DA, Leslie RD. Impaired glucose tolerance precedes but does not predict insulin-dependent diabetes mellitus: a study of identical twins. *Diabetologia* 1990;33:497–502 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, et al. ; Grupo de estudio de ensayo de prevención de diabetes tipo 1 . Aumentar la precisión de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa y extender su aplicación a personas con tolerancia normal a la glucosa para la predicción de la diabetes tipo 1: el Ensayo de prevención de la diabetes tipo 1. *Cuidado de la Diabetes* 2007; 30 : 38–42 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
84. Sosenko JM, Skyler JS, Krischer JP, et al. ; Grupo de estudio de ensayo de prevención de diabetes tipo 1 . Excursiones de glucosa entre estados de glucemia con progresión a diabetes tipo 1 en el ensayo de prevención de diabetes tipo 1 (DPT-1). *Diabetes* 2010; 59 :2386–2389 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al. .; Grupo de estudio de ensayo de prevención de diabetes tipo 1 . Incidente de disglucemia y progresión a diabetes tipo 1 entre los participantes en el Ensayo de prevención de diabetes tipo 1 . *Cuidado de la Diabetes* 2009; 32 :1603–1607 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Sosenko JM, Krischer JP, Palmer JP, et al. .; Grupo de estudio de ensayo de prevención de diabetes tipo 1 . Una puntuación de riesgo para la diabetes tipo 1 derivada de los participantes con autoanticuerpos positivos en el ensayo de prevención de la diabetes tipo 1 . *Cuidado de la Diabetes* 2008; 31 :528–533 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
87. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. .; Diabetes tipo 1 TrialNet y Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Groups . Validación de la puntuación de riesgo tipo 1 del ensayo de prevención de la diabetes en el estudio de historia natural TrialNet . *Cuidado de la Diabetes* 2011; 34 :1785–1787 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Basu A, Dalla Man C, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Efectos de la diabetes tipo 2 sobre la secreción de insulina, la acción de la insulina, la eficacia de la glucosa y el metabolismo de la glucosa posprandial . *Cuidado de la Diabetes* 2009; 32 :866–872 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. van Haeften TW, Pimenta W, Mitrakou A, et al. . Contribuciones relativas de la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina tisular a la glucemia en ayunas y después de la carga de glucosa . *Metabolismo* 2000; 49 :1318–1325 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
90. Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte D Jr. Disminución de la capacidad secretora de células B en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina . *J Clin Invest* 1984; 74 :1318–1328 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. Niveles séricos de proinsulina en ayunas y después de una carga de glucosa oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina) . *Diabetología* 1988; 31 :355–360 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
92. Enfoques de la Asociación Estadounidense de Diabetes para el tratamiento de la glucemia. Segundo. 7. En *Estándares de Atención Médica en Diabetes—2016* . *Cuidado de la Diabetes* 2016; 39 (Suplemento 1):S52–S59 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Phillips LS, Ratner RE, Buse JB, Kahn SE. Podemos cambiar la historia natural de la diabetes tipo 2 . *Cuidado de la Diabetes* 2014; 37 :2668–2676 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Bergman M, Dankner R, Roth J, Narayan KMV. ¿Las guías diagnósticas actuales están retrasando la detección temprana de estados disglucémicos? Es hora de nuevos enfoques . *Endocrino* 2013; 44 :66–69 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
95. Phillips LS, Twombly JG. Es hora de superar la inercia clínica . *Ann Intern Med* 2008; 148 :783–785 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med* 2007;22:453–458 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411–3417 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. .; Finnish Diabetes Prevention Study Group . Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. .; Diabetes Prevention Program Research Group . Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al. . Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300–307 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group . Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379:2243–2251 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Li G, Zhang P, Wang J, et al. . Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474–480 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015;38:989–996 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. .; TEDDY Study Group . Reversion of β -cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY study. *Diabetes Care* 2016;39:1535–1542 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. . Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

106. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al. .; TEDDY Study Group . Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808–813 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, et al. .; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group . Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009;32:2269–2274 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Colman PG, Steele C, Couper JJ, et al. . Islet autoimmunity in infants with a type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 2000;43:203–209 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Ziegler A-G, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group . Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1937–1943 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saarinen M, et al. . Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926–1936 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. .; TEDDY Study Group . The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980–987 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 2016;59:13–20 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of ‘omics’ and biomarkers. *Diabet Med* 2016;33:712–717 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1 α maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003;26:3191–3192 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Holstein A, Hahn M, Patzer O, Seeringer A, Kovacs P, Stingl J. Impact of clinical factors and CYP2C9 variants for the risk of severe sulphonylurea-induced hypoglycemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:471–476 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CNA, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes* 2015;64:1786–1793 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Connelly PJ, Smith N, Chadwick R, Exley AR, Shneerson JM, Pearson ER. Recessive mutations in the cancer gene Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), at a locus previously associated with metformin response, cause dysglycaemia and insulin resistance. *Diabet Med* 2016;33:371–375 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:163–170 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Attenuation of islet-specific T cell responses is associated with C-peptide improvement in autoimmune type 2 diabetes patients. *Clin Exp Immunol* 2013;171:164–170 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. .; PRIBA Study Group . Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:250–257 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Ohki T, Isogawa A, Toda N, Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Drug Investig* 2016;36:313–319 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. .; Dapagliflozin 006 Study Group . Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405–415 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. . Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. .; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group . Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–1476 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Weyer C, Gottlieb A, Kim DD, et al. . Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Care* 2003;26:3074–3079 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

126. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. . Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:1204–1212 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. . A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2189–2195 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2087–2092 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Riccardi G, Giacco R, Parillo M, et al. . Efficacy and safety of acarbose in the treatment of Type 1 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Diabet Med* 1999;16:228–232 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Strowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1562–1567 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, Katsuki T, Yamada Y, Oikawa Y. Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:951–953 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. La rosiglitazona preserva la función de las células beta de los islotes de la diabetes autoinmune latente de inicio en adultos en un estudio de seguimiento de 3 años . *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 :54–60 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
133. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. El uso de metformina en la diabetes tipo 1: una revisión sistemática de la eficacia . *Diabetología* 2010; 53 :809–820 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
134. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Cuatro semanas de tratamiento con liraglutida reduce la dosis de insulina sin pérdida del control glucémico en pacientes diabéticos tipo 1 con y sin función residual de células β . *Cuidado de la Diabetes* 2011; 34 :1463–1468 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Crisci I, Aragona M, Politi KS, Daniele G, Del Prato S. Agonistas del receptor GLP-1 en la diabetes tipo 1: un enfoque de prueba de concepto . *Acta Diabetol* 2015; 52 :1129–1133 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
136. Garg SK, Moser EG, Bode BW, et al. . Efecto de la sitagliptina sobre los niveles posprandiales de glucagón y GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 1: ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, iniciado por el investigador . *Endocr Pract* 2013; 19 :19–28 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
137. Mudaliar S, Armstrong DA, Mavian AA, et al. . El etabonato de remogliflozina, un inhibidor selectivo del transportador de sodio-glucosa 2, mejora los perfiles de glucosa sérica en la diabetes tipo 1 . *Cuidado de la Diabetes* 2012; 35 :2198–2200 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Peters AL, Henry RR, Thakkar P, Tong C, Alba M. Cetoacidosis diabética con canagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2, en pacientes con diabetes tipo 1 . *Cuidado de la Diabetes* 2016; 39 :532–538 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
139. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. Seguimiento de 10 años del control intensivo de glucosa en diabetes tipo 2 . *N Engl J Med* 2008; 359 :1577–1589 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
140. Grupo de estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) Control intensivo de glucosa en sangre con sulfonilureas o insulina en comparación con el tratamiento convencional y el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2 (UKPDS 33) . *Lancet* 1998; 352 :837–853 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
141. Twito O, Frankel M, Nabriski D. Impacto del nivel de glucosa en la morbilidad y mortalidad en ancianos con diabetes y prediabetes . *World J Diabetes* 2015; 6 :345–351 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Flynn C, Bakris GL. Agentes hipoglucemiantes no insulínicos para el tratamiento de pacientes en diálisis . *Nat Rev Nephrol* 2013; 9 :147–153 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
143. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. . Enfermedad renal diabética: un informe de una conferencia de consenso de la ADA . *Cuidado de la Diabetes* 2014; 37 :2864–2883 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Chachou A, Randoux C, Millart H, Chanard J, Gillery P. Influencia de la carbamilación de hemoglobina in vivo en las mediciones de HbA1c por varios métodos . *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 :321–326 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
145. Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. . Riesgo de arritmias cardíacas durante la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular . *Diabetes* 2014; 63 :1738–1747 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
146. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. .; SAVOR-TIMI 53 Comité Directivo e Investigadores . Saxagliptina y resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 . *N Engl J Med* 2013; 369 :1317–1326 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
147. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. .; EXAMINE Investigators . Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

148. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. ; TECOS Study Group . Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ; ELIXA Investigators . Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. ; PROactive Investigators . Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) Grupo Efecto del control intensivo de glucosa en sangre con metformina sobre las complicaciones en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2 (UKPDS 34) . *Lancet* 1998; 352 :854–865 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
152. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. ; RESULTADO DE EMPA-REG Investigadores . Empagliflozina, resultados cardiovasculares y mortalidad en la diabetes tipo 2 . *N Engl J Med* 2015; 373 :2117–2128 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
153. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. ; Comité Directivo de LEADER; LEADER Investigadores de Ensayos . Liraglutida y resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2 . *N Engl J Med* 2016; 375 :311–322 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Salvaje JPH. La importancia del control del peso en la diabetes mellitus tipo 2 . *Int J Clin Práctica* 2014; 68 :682–691 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Grupo de investigación de ensayos de control y complicaciones de la diabetes El efecto del tratamiento intensivo de la diabetes en el desarrollo y la progresión de las complicaciones a largo plazo en la diabetes mellitus insulínica independiente . *N Engl J Med* 1993; 329 :977–986 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
156. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. . Cambios en las complicaciones relacionadas con la diabetes en los Estados Unidos, 1990–2010 . *N Engl J Med* 2014; 370 :1514–1523 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
157. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. . Diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad cardiovascular: una declaración científica de la Asociación Estadounidense del Corazón y la Asociación Estadounidense de Diabetes . *Cuidado de la Diabetes* 2014; 37 :2843–2863 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. La historia natural cambiante de la nefropatía en la diabetes tipo I. *Am J Med* 1985; 78 :785–794 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
159. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Grönhagen-Riska C. Incidencia de enfermedad renal en etapa terminal en pacientes con diabetes tipo 1 . *JAMA* 2005; 294 :1782–1787 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
160. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; Grupo de Investigación DCCT/EDIC. Neuropatía y hallazgos relacionados en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes/estudio de epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes . *Cuidado de la Diabetes* 2014; 37 :31–38 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Grupo de Estudio de Nefropatía Diabética de Finlandia. La variabilidad de A1C predice eventos cardiovasculares incidentes, microalbuminuria y nefropatía diabética manifiesta en pacientes con diabetes tipo 1 . *Diabetes* 2009; 58 :2649–2655 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Kilpikari R, Groop PH; Grupo de estudio de Finn Diane. Agrupación de factores de riesgo en padres de pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía . *Cuidado de la Diabetes* 2007; 30 :1162–1167 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
163. Sharma K, Karl B, Mathew AV, et al. . La metabolómica revela la firma de la disfunción mitocondrial en la enfermedad renal diabética . *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 :1901–1912 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. El síndrome metabólico . *Lanceta* 2005; 365 :1415–1428 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
165. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. ; Grupo de Estudio AURORA. Enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal: el papel de las estatinas . *Curr Med Res Opin* 2009; 25 :271–285 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
166. Wanner C, Krane V, März W, et al. ; Investigadores alemanes del estudio de diabetes y diálisis. Atorvastatina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en hemodiálisis . *N Engl J Med* 2005; 353 :238–248 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
167. Simó R, Simó-Servat O, Hernández C. ¿Es el fenofibrato un tratamiento razonable para la enfermedad microvascular diabética? *Curr Diab Rep* 2015; 15:24 . [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
168. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. ; Investigadores SHARP. Los efectos de reducir el colesterol LDL con simvastatina más ezetimiba en pacientes con enfermedad renal crónica (Estudio de protección cardíaca y renal): un ensayo aleatorizado controlado con placebo . *Lanceta* 2011; 377 :2181–2192 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

169. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. .; IMPROVE-IT Investigators . Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group . The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005;54:2164–2171 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Should proteinuria reduction be the criterion for antihypertensive drug selection for patients with kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:386–391 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Weir MR, Bakris GL. Editorial perspective. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:469–470 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Glassock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol*. 2010;31:466–467 [[PubMed](#)]
174. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care* 2014;37:867–875 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Neuropatía autonómica cardíaca diabética: ¿Tenemos alguna perspectiva de tratamiento? *World J Diabetes* 2015; 6 :245–258 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Storm, P, Rosengren A, Groop L. Una nueva clasificación afinada de la diabetes con valor pronóstico: pasos hacia la medicina de precisión (Resumen). *Diabetes* 2016;65(Suplemento 1):A94

Los artículos de Diabetes se proporcionan aquí por cortesía de **la Asociación Estadounidense de Diabetes** .

OTROS FORMATOS

- [PubReader](#)

- [PDF \(810K\)](#)

COMPORTAMIENTO

- [Cite](#)
- [Favoritos](#)

CUOTA

- [!](#)
- [!](#)
- [!](#)

[https://ww](https://www)

RECURSOS

- [Artículos similares en PubMed](#)

[SEGUIR NCBI](#)

[Conéctese con NLM](#)

-
-
-

Biblioteca Nacional de Medicina

[8600 Rockville Pike](#)
[Bethesda, MD 20894](#)

[Web Policies](#)

[FOIA](#)

[Ayuda](#)

[Accesibilidad](#)

[Carreras](#)

- [NLM](#)
- [NIH](#)
- [HHS](#)
- [USA.gov](#)



Texto original

162. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Kilpikari R, Groop PH;

[Sugiere una traducción mejor](#)