



Acta de la sesión de la ANM del 28 de septiembre de 2016

Presentación del trabajo de ingreso

Efecto de simvastatina más inulina en comparación con simvastatina más ezetimibe* en el tratamiento de la dislipidemia mixta. Dra. Esperanza Martínez Abundis

La Dra. Martínez comentó que las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en México y en el mundo; dijo que uno de los factores de riesgo para presentar enfermedades cardiovasculares es la dislipidemia, y que afortunadamente este desorden metabólico es modificable. Asimismo presentó que este desorden ha ido aumentando en México.

En cuanto al tratamiento sostuvo que las estatinas son la piedra angular para las dislipidemias. Sin embargo, no obstante estos medicamentos no logran controlar hasta el 50% de los pacientes, debido a efectos adversos, por no poderse llevar a dosis mayores que se requerirían en algunos casos, por su alto costo, o por interacción con otros medicamentos. Estos factores llevan a que los pacientes no tengan apego al tratamiento con estatinas o incluso lo suspendan.

Existen otros fármacos que ayudan a no absorber las grasas, que se prescriben en asociación con las estatinas. En este sentido, la Dra. Martínez comentó que la inulina es una fibra no digerible que se fermenta en el colon y que se ha usado en el tratamiento de la obesidad y la dislipidemia; se ha visto que si se consumen 7gr al día de inulina se disminuía el colesterol, después de un mes de tratamiento. Se sabe que son múltiples los mecanismos de acción de la inulina, por una parte causa una reducción de adsorción de grasas, incluido el colesterol, actúa como prebiótico

Con base en este resultado, la Dra. Martínez planteó realizar un estudio controlado para evaluar el efecto de la combinación de la simvastatina y la inulina para el control de las dislipidemias, comparando con un grupo control al que se le suministró la misma cantidad de simvastatina, pero se les dio ezetimibe* en lugar de inulina.

El trabajo de ingreso de la Dra. Martínez es un ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con un grupo paralelo activo. Se incluyeron 60 individuos con 200 a 400 mg/l de colesterol total que estaban entre los 25 y 60 años, con una presión arterial normal.

La intervención consistió en formar dos grupos de derechohabientes del IMSS, que recibieron cada 24 horas por 12 semanas 20 mg de simvastatina, adicionalmente un grupo recibió 10 mg de ezetimibe, y el otro grupo 7 g de inulina (a cada grupo se le



administró un placebo, ya sea de inulina en el caso en el que recibían ezetimibe, o de ezetimibe cuando les daban inulina). A todos los participantes se les dieron las recomendaciones generales sobre su alimentación, sin modificar su actividad física. En los dos grupos las variables antropométricas y los resultados de los estudios de laboratorio fueron similares, salvo los de colesterol y proteína, que fueron mayores en el grupo que recibió simvastatina y ezetimibe. En cuanto al efecto de la inulina, cuando se compararon las deltas del colesterol total, el HDL y el LDL, así como en los triglicéridos, se encontró que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. Esto es, la inulina tiene un efecto tan bueno como el ezetimibe en el control de la dislipidemia, pues se logró alcanzar las metas de bajar el colesterol a menos de 200 mg/l, y a menos de 150 mg/l de triglicéridos, con ambas intervenciones.

La inulina utilizada en el estudio fue obtenida del agave tequilana, por lo que es de bajo costo y se logra tener mayor concentración de fibra que la presentación comercial que es obtenida de la chicoria. Por lo que esta inulina podría constituir una opción viable para darse en combinación con estatinas.

Comentarista: Dr. Juan Verdejo Paris

El Dr. Verdejo agradeció la oportunidad de comentar un trabajo que reviste particular interés, ya que la primera causa de muerte son las enfermedades derivadas de la aterosclerosis, sobre todo la cardiopatía coronaria. Resaltó que aunque en la población mexicana no hay cifras tan elevadas de colesterol total, la proporción del colesterol de baja densidad (LDL) es muy alta, por lo que hay un alto riesgo de las enfermedades derivadas de la aterosclerosis.

Resaltó que el trabajo de ingreso de la Dra. Martínez es un proyecto bien estructurado, en el que muestra que la inulina extraída del agave tequilana, tiene un efecto equivalente a la medicina de patente. Adicionalmente dijo que vale la pena hacer notar que la inulina, disminuye el colesterol de baja densidad y que este efecto no se ve con la medicina de patente, aunque esta disminución no tiene un efecto estadístico. Este tipo de dislipidemia es la más frecuente en diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por lo que el efecto del tratamiento con inulina, es muy importante. Además la inulina es de menor costo que la medicina de patente, lo que da mayor accesibilidad al tratamiento. Para terminar dijo que de incorporarse la inulina en el tratamiento se pudiera llegar a un descenso de la tasa de las enfermedades cardiovasculares, en un mediano plazo.

Simposio

La diabetes tipo 2: Un enfoque multidisciplinario.



Coordinador: Dr. Miguel Cruz López

El Dr. Cruz agradeció la oportunidad de presentar este simposio y comentó que era un reto presentarlo porque es un enfoque multidisciplinario. Informó que el Dr. Froguel no iba a presentar el trabajo relacionado a la genómica de la DM2 por motivos de salud, pero que había mandado sus diapositivas, por lo que el mismo Dr. Cruz presentaría el trabajo del Dr. Froguel, como estaba previsto.

Resaltó que era importante la coincidencia con el trabajo de inicio, ya que se ve muy frecuentemente los triglicéridos elevados en pacientes con DM2.

Así pues, el Dr. Cruz resaltó que el reto es ahora el contestar la pregunta: ¿Cómo hacer una medicina personalizada?

Introducción: Análisis situacional de la diabetes mellitus tipo 2 en el IMSS. Dr. Niels Wachter Rodarte

El Dr. Wachter inició su presentación enfatizando que la DM2 es un serio problema de salud en México; dijo que la prevalencia ha aumentado aunque no se saben con exactitud los datos, en el 2006 según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) la prevalencia era de 14%, que incluían al total de los enfermos, tanto los que no conocían su padecimiento, como el 7.5% que ya se sabía diabético. Sin embargo en la ENSANUT 2012 no se presentan estos datos.

Comentó que la red de hospitales de segundo y tercer nivel, de régimen ordinario del IMSS alcanza casi 5000 unidades. Tomando en cuenta la población que se atiende en el IMSS los diagnosticados son el 9.5% de la población derechohabiente. En esta población, de las personas que tienen 60 años o más. 1 de cada 3 tiene diabetes. Así pues, 3.6 millones de diabéticos generan una enorme cantidad de consultas, de modo que el 16.05% (6 millones de consultas) de las consultas en unidades de medicina familiar se dedican a la prevención y el diagnóstico de DM2. Resaltó además, que el número de consultas directamente relacionadas a la diabetes está subestimado, ya que no todas las consultas quedan registrados como tal. Por ejemplo en el año 2006, se tiene el dato que los pacientes diagnosticados como diabéticos, se generaron 36% más consultas que no se registraron como debidas a la diabetes, pues los pacientes acudieron por otras comorbilidades que no son las típicas. Esto muestra que la DM2 es una carga muy importante para el país y para el IMSS en particular.

Por otra parte el Dr. Wachter presentó datos sobre la incidencia de nuevos casos de DM2, que muestran que Morelos, Baja California, y Chiapas, presentan las cifras más altas.

Comentó que se han tenido logros de metas del tratamiento de la DM2, que fueron presentados hace 2 meses ANM. Así pues, si se analiza el control glicémico, parece que



está mejorando en la CDMX en las Unidades de Medicina Familiar (UMF). Comentó que el control es cercano al 50%, si se refiere a las cifras de de presión arterial. Sin embargo, no se ha hecho mucho, enfocado a la dislipidemia en estos pacientes.

La consecuencia de la gran prevalencia de DM2 es evidente, ya que 1 de cada 3 pacientes tiene una complicación crónica, la más frecuente son los problemas en los pies (aunque todos los problemas se anotan en una sola categoría, y podría tratarse de distintos problemas). En el registro de las complicaciones están subrepresentados los problemas cardiovasculares y el infarto cerebral, por ejemplo, ya que estos son padecimientos que se atienden en hospitales y no se detectan en las UMF. No hay un programa sistemático de detección de retinopatías, y se esperaría que esta comorbilidad fuera del 30% en los pacientes con DM2.

En cuanto a la mortalidad de la DM2, el Dr. Wachter dijo que es elevada, cercana a 50 por 100,000 derechohabientes, y que en los estados más pobre del país es aún más elevada. Presentó graficas que muestran que la mortalidad de diabetes está subiendo en el país, pero que en el IMSS baja, aunque sea poco. Sin embargo, es difícil distinguir de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (por los problemas de registro que se mencionaron anteriormente). También mostró los datos que muestran que en el IMSS está bajando la incidencia, un poco más que en el país. Sin embargo esta enfermedad es una de las principales causas de pérdida de años de vida saludable.

La DM2 está entre la primero y la tercera causa como causa de invalidez, y se ha determinado que los pacientes con esta enfermedad pierden una mediana de 8 años de vida saludable, por este motivo la población con este padecimiento dejan de trabajar a los 50 años de edad en promedio. La sobrevida después de que se da una complicación seria es de 6 años, y de 3 años después de que se presenta una insuficiencia renal crónica.

El Dr. Wachter señaló que muy difícil estimar cuánto cuesta la diabetes, para ejemplificar este punto mostró 3 publicaciones que abordan esta problemática, que se hicieron en distintos años y con distintos supuestos. Comentó que si bien las cifras totales de los costos varían, es claro en todos estos estudios que el costo más importante se debe a los costos indirectos, el costo causado por la muerte y la discapacidad.

Enfatizó que la diabetes es una enfermedad crónica que no puede contemplarse como una serie de consultas sin relación. No se puede enfocar como si fuera enfermedad aguda. Como enfermedad crónica se asocia a distinto tipo de comorbilidad, y hay que dar otros tratamientos para estos padecimientos asociados, a pesar de tener logros parciales. Se deben realizar exámenes periódicos para frenar el deterioro que es intrínseco a la DM2 y paulatinamente se debe intensificar el tratamiento.



LADA, patología sub-diagnosticada en el paciente con diabetes. Dra. Rita Gómez Díaz.

Al iniciar su intervención, la Dra. Gómez agradeció la invitación para participar en el simposio y presentar el tema de la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA).

Resaltó que la DM2 es muy heterogénea, y que considerando todas las formas, la padece el 22% dentro de la población entre 20 y 40 años de edad. Se desconoce cuántos pacientes tienen LADA, y el diagnóstico lo confirma la positividad a los autoanticuerpos. La Dra. Gómez reseñó los tipos de diabetes mellitus que se reconocen. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) inicia a una edad temprana y se reconocen dos formas. La forma A se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, mientras que la forma B es idiopática. En cambio la LADA (diagnosticada como DM2), se inicia en la edad adulta y el paciente es positivo a uno o más de los autoanticuerpos. Cada vez más asociaciones médicas recomiendan que se modifique la clasificación actual de diabetes para que quede como: DM1A, DM1B LADA y DM2.

Es común que los pacientes con LADA sólo hayan recibido hipoglucemiantes dentro de los primeros 6 meses de establecido su padecimiento.

La Dra. Gómez presentó una búsqueda bibliográfica de LADA y diabetes en la que encontró 748 artículos. En cuanto a la epidemiología, resaltó que en Europa hay más conciencias, y que se ha reportado que el 10% de los pacientes que tienen DM2 presentan autoanticuerpos (lo que los define como pacientes con LADA).

Dentro de las características de los pacientes con LADA, reseñó que el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la edad, y que las personas que la sufren no son obesos, pero presentan una inflamación sistémica que frecuentemente tienen síndrome metabólico, y una deficiencia de insulina en grado intermedio. Se considera que la positividad de los anticuerpos entre los pacientes con DM2 es entre el 8.8% a 10.1%.

En cuanto a los genotipos asociados a LADA, presentó que está asociación es con los genes que codifican para el antígeno leucocitario humano (HLA), pero no con el gen de la insulina; que los genes a los que está asociada son distintos a los que se asocian con DM2, y también a los de DM1, que se presenta en personas menores de 20 años de edad. Actualmente hay todavía muchas interrogantes en cuanto a la LADA, por lo que es necesario llevar a cabo estudios transversales y prospectivos, determinando la positividad de los autoanticuerpos. En cuanto al tratamiento para la LADA hay controversia sobre el uso de la metmorfinas, y se recomienda dar sincretinas e insulinas.

La Dra. Gómez relató por qué había surgido el interés en la LADA. Comentó que estudiando una cohorte de pacientes diabéticos que se inició desde el año 2000, se vio que entre los años 2010 y 2011, muchos eran pacientes desnutridos, que tenían 11% o



12% de hemoglobina glicosilada (estaban descontrolados), y tenían características de DM1. Como cuatro de ellos dieron positivos a autoanticuerpos se hizo un análisis más amplio y se determinó la presencia de autoanticuerpos en 29 pacientes de 165 estudiados. Así pues, un total de 33 pacientes cumplieron los criterios para LADA, ya que eran más jóvenes y con menor grado de obesidad, además de presentar una disminución en la densidad ósea y una deficiencia de vitamina D en relación a los controles.

Como conclusión la Dra. Gómez resaltó que se debe sospechar de LADA en los pacientes diabéticos que sean más delgados y con más descontrol; que en pacientes con LADA se recomienda el manejo con insulina, de manera más temprana. En México se desconoce la incidencia de LADA, y hay insuficiente información sobre las complicaciones asociadas a esta forma de diabetes.

From genetics to personalized type 2 diabetes medicine. Dr. Philippe Froguel Prof., Medicina Genómica Imperial College Londres, Institut Pasteur de Lille.

El Dr. Cruz, presentó el trabajo del Dr. Froguel, usando las diapositivas que le envió para su participación en el simposio, ya que no pudo asistir a la sesión por un problema de salud. Antes de iniciar con la ponencia del Dr. Froguel, el Dr. Cruz presentó el *curriculum vitae* del Dr. Froguel; describió que es líder y pionero de la investigación en obesidad y diabetes, y dijo que su enfoque es el estudio de la genómica y la innovación en la medicina personalizada.

Como una introducción al trabajo del Dr. Froguel, el Dr. Cruz comentó que no sabemos las causas de las enfermedades crónicas, y que contamos con tratamientos que no son muy efectivos, que generan complicaciones y que son caros. Además dijo que todos los pacientes son tratados igual a pesar de que hay gran diversidad en los trastornos que presentan y que respuesta de cada individuo es diferente. En este sentido hizo una descripción de las variaciones que ha habido en los enfoques terapéuticos en el periodo 1980-2015.

Comentó que en 1980 los pacientes con sobrepeso se trataban distinto que los delgados, y que ahora se dan los mismos tratamientos a todas las personas. En este periodo se han hecho grandes avances científicos que han permitido que las compañías farmacéuticas desarrollen nuevos medicamentos, sin embargo generalmente son muy caros, y no siempre efectivos, por lo que hay que llevar a cabo una evaluación costo-beneficio de esta nueva generación de medicamentos.

Uno de los objetivos actuales en la investigación en esta área es entender cómo interaccionan los genes y el medio ambiente en el desarrollo de la enfermedad, de modo que se pueda plantear una estrategia terapéutica para cada tipo genómico y ambiente



en el que se desarrolló la enfermedad. Para establecer esta nueva estrategia terapéutica además de entender la participación de los genes y el medio ambiente, es necesario cambiar la mentalidad de los pacientes de modo que lleguen a pensar “voy al médico a que me controle mi padecimiento” en lugar de lo que ahora piensan que es que van al médico a que los curen; es difícil que los pacientes entiendan este cambio de paradigma. Entre los factores ambientales que intervienen en el desencadenamiento de la diabetes, está la inactividad, y la ingesta excesiva de calorías, pero estas condiciones interaccionan con la genética, de modo que os personas en condiciones ambientales similares pueden desarrollar o no la diabetes, en función de su carga genética. Adicionalmente se presentó el efecto del reloj biológico en el desarrollo de la diabetes y la hipótesis del gene ahorrador, que supone que se ha seleccionado información genética que lleva a un muy eficiente aprovechamiento de los alimentos, en poblaciones que históricamente han tenido una restricción calórica.

Se han hecho estudios para saber el impacto de ciertos genes que son candidatos para aumentar el riesgo de tener diabetes en diferentes poblaciones. Para saber el impacto de la genética, se han realizado estudio en gemelos idénticos, en ese caso se determinó que los genes pueden explicar hasta el 40% de la variación, mientras que en personas no relacionadas explican 10% o menos. Esto por supuesto en enfermedades poligénicas como la diabetes. Esto es, no es factible hacer predicciones en función del genotipo delas personas.

Ante la perspectiva de generar una medicina personalizada es pertinente plantear la pregunta: ¿qué estudiar y como estudiarlo?

Si se considera una perspectiva histórica del estudio de la participación de los genes en el desarrollo de la diabetes se puede ver que en 1990 se empezó un análisis gen x gen. Como ejemplos de este tipo de estudios mencionó al receptor de la insulina, y a la proteína que es su sustrato (IRS1) que se fosforila cuando el receptor interacciona con la insulina; en este caso se sabe que el cambio de la glicina 972 por arginina está relacionada con la diabetes. También se mencionó que mediante este tipo de estudios se mostró que la enzima glucocinasa (GCK) está muy relacionada con cierto tipo de diabetes.

Posteriormente, desde el año 2007 se desarrollaron algunos aditamentos que permiten analizar más de un gene a la vez, como son los llamados metabochips que tienen más de 90 genes que se ha propuesto están relacionados con el riesgo de padecer diabetes, y actualmente se puede realizar la secuencia de los genomas completos. Sin embargo la mayor cantidad de información se obtiene actualmente mediante meta-análisis, en los que se realiza una comparación con información de genomas de poblaciones. Esta



estrategia se denomina “genome wide studies” (GWAS). Sin embargo el gran reto es cómo interpretar todos estos datos, pues se requiere un enfoque bioinformático.

Se ha podido identificar con un enfoque GWAS algunos genes candidatos, utilizando un enfoque de casos y controles (pacientes con DM2 obesos con individuos con bajo peso y glicemias normales en ayunas) en la que se veía la frecuencia de homocigotos para cambios de un solo nucleótido (SNP), considerando tanto los homocigotos para variante o para el alelo frecuente y los heterocigotos.

Sin embargo, en México estos estudios revisten una mayor dificultad debido a la heterogeneidad genética del mexicano. Por ello en nuestra población hay más de 95 genes candidatos a tener un impacto en el desarrollo de la diabetes. El gene TCF7L2 (codifica para un factor de transcripción) es uno de los mejores candidatos para jugar un papel en el desarrollo de la diabetes, pero sólo explica el 10% de la varianza.

Se presentó un estudio publicado en el año 2014 en el que se hizo un meta-análisis con enfoque de GWAS, en el que incluyeron 26,488 casos de DM2 y 83,964 controles. En el que se encontró en diversas poblaciones otra vez el gene TCF7L2 como asociado a este tipo de diabetes. Adicionalmente se detectaron 28 genes con variantes raras y un efecto fuerte, y 82 genes con muy poco impacto.

Por otra parte ante el reto de buscar una medicina personalizada eficiente, otro enfoque que se ha seguido es el análisis de la metabolómica, en el que se determinan los niveles de más de 200 metabolitos en plasma y se busca una asociación de algunos de estos metabolitos con la con DM2. Realizando este tipo de análisis el Dr. Froguel se encontró 3 metabolitos nuevos que sumados a los 9 ya conocidos, se pueden usar para diagnosticar tanto prediabetes como diabetes, de modo que se puede desarrollar una prueba de uso clínico que incluya los 12 metabolitos mencionado, que incluye a la isoleucina.

Así pues además de la genética y las condiciones ambientales, se debe tener en cuenta a lo metabolitos y a factores epigenéticos, que se gestan desde el embarazo. Adicionalmente se ha mostrado que los microRNAs también juegan un papel importante.

En suma, el Dr. Cruz enfatizó que el enfoque del Dr. Froguel va a la medicina personalizada, con particular interés en la prevención de enfermedades crónicas mediante tratamientos “moleculares” que se basan en el entendimiento genómico, metabolómico y epigenético. Presentó el concepto de “Theranostics**” que se refiere a la combinación del diagnóstico con la terapéutica.

Adicionalmente el Dr. Cruz presentó algunas investigaciones en las que él participó, cuyo objetivo era determinar el impacto de algunos genes relacionados al desarrollo de obesidad. Se refirió al gene FTO***, así como al que codifica para la amilasa. En el



caso del gen de la amilasa se han encontrado resultados, ya reportados que señalan que niños obesos tiene menos copias que los niños delgados, lo que sugiere que hay un efecto benéfico de tener muchas copias del gene de la amilasa para controlar el peso corporal. Actualmente se está evaluando la funcionalidad de la enzima codificada en estos genes duplicados y las implicaciones de tener muchas copias del gene.

El Dr. Cruz resaltó que estos resultados pretenden coadyuvar a dar una respuesta positiva a la pregunta: ¿puede la genética llevar a la medicina personalizada?

Por otra parte el Dr. Cruz presentó un proyecto que realiza en colaboración con la Universidad de Gutemberg, sobre el estudio de la microbiota en relación con la obesidad y la diabetes. En este sentido, se sabe que en personas obesas hay una disbiosis, y se incrementa la proporción de firmicutes en la microbiota intestinal.

Presentó un análisis de la microbiota intestinal en individuos normales, pre-diabéticos y diabéticos, en la que es aparente que la mayor diferencia de la composición de la microbiota se ve cuando se establece la pre- diabetes y cuando ya está establecida la DM2.

Para terminar el Dr. Cruz dijo que todos somos un metaboloma, que se ve moldeado por la interacción de los genes y el medio ambiente. Por ello es importante incidir sobre el estilo de vida que promueve una vida saludable.

Discusión y conclusiones

- Se le preguntó al Dr. Wachter, qué análisis se está haciendo para estudiar la población del IMSS, ¿no será que la población diagnosticada con DM2 esté en la población informal y la asegurada sea más sana?

El Dr. Wachter contestó que la población derechohabiente del IMSS se está estudiando mediante investigaciones como la que se presentó; que existen datos de la cantidad de gente ha crecido, pero no sabemos si esta población está más sana. Hay evidencia además de que sí se está cambiando el modelo de vida, y se está bajando el consumo de comida chatarra. Sin embargo hay campañas publicitarias (como poner nombres personas a las latas de refresco) que aumentan el consumo de este tipo de productos. Es necesario que haya campañas de educación y que existan alternativas para consumir productos no obesigénicos,. Además es adecuada la política de subir los precios de los refrescos para que quien quiera puede comer cosas que no son sanas, pero que sean caras para desincentivar el consumo.

- El Dr. Armando Mansilla relató que en un protocolo en ratas, han observado que algunas neuronas se mueren en las ratas diabéticas. Ésta observación y otras lo



llevan a preguntar si en el sistema nervioso central (SNC) estará entrando la insulina, y si hay algún gene que produzca insulina en el SNC.

La Dra. Rita Gómez le respondió que no hay reportes al respecto.

La Dra. Teresita Corona, comentó que aunque desde el punto de vista básico no hay evidencia del efecto de la diabetes en el funcionamiento del SNC, sí hay datos epidemiológicos, ya que la DM2 es un factor de riesgo para presentar enfermedades neurológicas como las demencias. Este dato epidemiológico es consistente en México y en otros países de América Latina, China, India y otros países.

- Como conclusión el Dr. Cruz dijo que este campo ha sido explorado por muchos años; que la investigación ha llevado a la generación de mucho conocimiento. Ahora el reto es cómo hacer que disminuyan las tasas de incidencia de la diabetes. En esta coyuntura debemos preguntarnos si faltan nuevos fármacos, y que nuevas cosas debemos hacer para tener mejor control de la DM2.

*<https://es.wikipedia.org/wiki/Ezetimiba>

**http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/09/WC500096197.pdf

***https://en.wikipedia.org/wiki/FTO_gene

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**