

en lugar de la reconocida densitometría y en segundo lugar, para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular utilizan hallazgos en el electrocardiograma y no eventos cardiovasculares. Por otro lado, la edad promedio actual de la menarca en mujeres chinas según los autores es de 12,4 años y coinciden con otros estudios con respecto a 50 años para la menopausia, así se asemejan a los datos

publicados en estudios de mujeres de Occidente y cabría preguntarse qué factores, quizás ambientales, en la actualidad se han modificado o incorporado entre las mujeres de China para generar estos cambios, si se pretende tener en cuenta la edad de la menarca y la menopausia para identificar mujeres en riesgo de padecer alguna enfermedad como las investigadas.

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

Factores de riesgo clínicos y genéticos de diabetes tipo 2 en el posparto temprano o tardío de pacientes con diabetes mellitus gestacional

Clinical and Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes at early or Late Post Partum After Gestational Diabetes Mellitus

*Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, Kim SY, Parks KS, Jang HC
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, 110-744, Korea
J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E744-752.*

Resumen

Contexto: las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional (GDM) tienen mayor riesgo de diabetes tipo 2 (T2DM). Sin embargo, el tiempo de progresión a la diabetes difiere en forma individual.

Objetivo: nosotros investigamos factores de riesgo clínicos y genéticos que están asociados a T2DM en el posparto temprano y tardío luego de embarazos con GDM.

Diseño y lugar: este fue un estudio de cohortes prospectivo de mujeres con historia clínica hospitalaria de GDM.

Pacientes y medidas evaluadas: se incluyeron un total de 843 pacientes con GDM para evaluar el desarrollo de T2DM. Los factores de riesgo clínico se evaluaron durante la gestación, dos meses posparto y luego, anualmente. Las pacientes con GDM fueron genotipadas para 21 variantes genéticas asociadas a T2DM, y sus frecuencias genotípicas comparadas con controles no diabéticos.

Resultados: a los dos meses posparto, 195 (12,5%) de las pacientes tuvieron T2DM (convertidores

tempranos). De las 370 restantes que realizaron el seguimiento durante más de un año, 88 (23%) desarrollaron T2DM (convertidores tardíos). Los factores de riesgo independientes para los convertidores tempranos fueron un mayor índice de masa corporal, mayor área bajo la curva de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa realizado previo al parto, baja concentración de insulina en ayunas y reducida función de células β .

Los factores de riesgo independientes para los convertidores tardíos fueron un mayor índice de masa corporal previo a la gestación y mayor área en la curva de glucosa. Las variantes CDKN2A/2B y HHX se asociaron con la conversión temprana, mientras que las variantes en CDKAL1 se asociaron con la conversión tardía.

Conclusiones: la obesidad fue un factor de riesgo tanto para la conversión a T2DM temprana como tardía. Sin embargo, los convertidores tempranos tuvieron defectos más pronunciados en la función de las células β , lo que puede ser explicado, en parte, por diferencias en la predisposición genética.

Comentario

Dr. Gustavo Frechtel

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo analizar diferentes factores de riesgo clínicos y genéticos para diabetes tipo 2 (DM2), después de haber tenido diabetes gestacional (DG), en mujeres que desarrollaron diabetes temprana a los 2 meses y tardía más allá del año posparto.

A tal fin, las mujeres que tuvieron DG fueron evaluadas mediante prueba de tolerancia oral a la glu-

cosa (PTOG) a los 2 meses posparto. Aquellas que no desarrollaron DM2 a los 2 meses fueron citadas una vez por año para realizar una PTOG durante un seguimiento de 10 años. Este corte en diabetes temprana y tardía fue impuesto por los autores y no tiene antecedentes previos.

También se debe considerar que se está estudiando una etnia particular de origen oriental en la cual los individuos desarrollan DM2 o DG con un índice de

masa corporal (IMC) más bajo que las poblaciones occidentales y, posiblemente, con diferentes características fisiopatológicas.

La DG tiene características clínicas similares a la DM2 (falla de la célula β , resistencia a la insulina, sobrepeso/obesidad, etc.). Sobre la base de lo anterior, la DG constituye un modelo interesante para estudiar los factores de riesgo genéticos asociados a la DM2.

En este trabajo de investigación se analizaron los factores de riesgo clínicos y metabólicos tradicionales para el desarrollo de DM2 a partir de DG, como edad, obesidad, requerimiento de insulina durante el embarazo, historia familiar de DM2, grado de hiperglucemia durante la DG, deterioro de la función de la célula β .

Además se estudiaron marcadores de riesgo genéticos, específicamente polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en diferentes genes con reconocida asociación a DM2 mediante estudios de escaneo amplio del genoma (GWAS). El objetivo de los GWAS es establecer la asociación de los SNP distribuidos en diferentes regiones del genoma con DM2, DG u otro tipo de enfermedad metabólica (obesidad, dislipidemia, etc.).

Los SNP son cambios de una base en un gen (variaciones de secuencia) que producen alteraciones leves en el funcionamiento de la molécula proteica codificada por ese gen y se encuentran con una frecuencia poblacional superior al 1%. Los SNP constituyen la base genética de susceptibilidad de las enfermedades multifactoriales como la diabetes tipo 2, la DG, la hipertensión arterial, la obesidad y el síndrome metabólico.

Estas enfermedades tienen una base genética de características poligénicas, a diferencia de las enfermedades monogénicas (como el MODY en el campo de la diabetes), en las cuales la base genética la constituyen mutaciones (variaciones de secuencia) que producen un impacto más severo en el funcionamiento de moléculas proteicas codificadas por un gen determinado, que tienen una baja frecuencia poblacional (menor al 1%).

Se estudiaron 843 pacientes con DG y se obtuvo ADN de 643 para el estudio genético, las 69 mujeres que desarrollaron DM2 temprana (2 meses) y las 70 que desarrollaron DM2 tardía fueron comparadas con 634 individuos no diabéticos mayores de 65 años (345 mujeres y 247 hombres). Esto no impresiona adecuado, ya que se está comparando una población de casos exclusiva de mujeres con una población de casos compuesta también por hombres, lo que puede presentar diferencias en los resultados de asociación del estudio genético.

Se estudiaron 21 variantes de secuencia (SNP) ubicadas en 10 genes. Se debe tener en cuenta que, si

bien se partió de un n mayor (843 pacientes con DG), el n de DM2 temprana y tardía así como el de los controles es bajo para estudios de asociación genética, por lo que los resultados pueden no ser absolutamente confiables. Por otro lado, se conocen más de 60 SNP con comprobada asociación a DM2 mediante estudios de GWAS.

Cuando se comparan las variables clínicas y genéticas entre las mujeres que desarrollaron DM2 temprana y tardía, se agruparon aquellas que tuvieron PTOG normal con las que presentaron tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y fueron comparadas con las que desarrollaron DM2. Esta agrupación es inadecuada ya que las mujeres con TAG ya tienen una alteración en la funcionalidad de la célula β .

En general, las mujeres que desarrollaron DM2 presentaron como variables de riesgo mayor IMC, mayores niveles de glucemia en la PTOG, utilizaron insulino terapia en mayor porcentaje y presentaron mayor disfunción de la célula β .

En cuanto a los resultados de las variables genéticas, en las mujeres que desarrollaron DM2 temprana se asociaron a 3 SNP pertenecientes a 2 genes relacionados con la funcionalidad de la célula β , fundamentalmente secreción de insulina.

Las mujeres que desarrollaron DM2 tardía presentaron asociación con diferencia estadísticamente significativa a 1 solo SNP, correspondiente a un gen también relacionado con la funcionalidad de la célula β , también secreción de insulina.

Cuando se realizó el análisis de los factores de riesgo independientes mediante un estudio de regresión logística multivariado, el peso preembarazo y el nivel de hiperglucemia resultaron ser factores de riesgo para ambos grupos, temprano y tardío. Para el grupo de desarrollo temprano también resultaron ser factores independientes el menor nivel de insulinemia y la menor funcionalidad de la célula β .

Ninguno de los factores de riesgo genéticos asociados resultaron ser un factor de riesgo independiente.

En definitiva, en este trabajo se ratificaron variables clínico-metabólicas como factores de riesgo para el desarrollo de DM2 a partir de DG, como ocurre en la DM2, el agregado de factores de riesgo genético no resulta ser un aporte significativo para la predicción de DM2.

Esto último es muy probablemente debido a que todavía estamos en una etapa incipiente de los aspectos genéticos de las enfermedades multifactoriales como la DG y se deberán conocer un mayor número de SNP (actualmente se conocen 60) asociados a DM2.