

Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes

A new paradigm for diabetes prevention era

Roberto González Suárez

Especialista en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Laboratorio de Diabetes. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la definición de la diabetes ha cambiado sucesivamente a lo largo de su historia de más de 3 000 años, a medida que la ciencia ha proporcionado nuevos datos sobre la patogenia de sus manifestaciones clínicas.

OBJETIVOS: esta revisión analiza el origen y la evolución subsiguiente de las sucesivas definiciones de la diabetes mellitus a la luz de la información proporcionada por las ciencias médicas, y pretende estimular el análisis crítico de los enfoques vigentes, para ayudar a desarrollar nuevos paradigmas acordes con los nuevos retos que plantea la creciente epidemia de obesidad y de diabetes que sufre la humanidad actualmente.

DESARROLLO: la diabetes originalmente fue considerada una enfermedad renal, posteriormente fue definida como una enfermedad nutricional, hipofisaria y hepática, hasta que más recientemente se reconoció su origen endocrino y su relación con la disfunción de la célula beta del páncreas. Actualmente se considera como un trastorno de la regulación de la glicemia, y su tratamiento se dirige fundamentalmente a restaurar la homeostasis de la glucosa. El presente comentario histórico plantea que el pensamiento actual que caracteriza a la diabetes como un trastorno de la tolerancia a la glucosa, debe desplazarse hacia el de la diabetes como una disfunción de la célula beta del páncreas, más acorde con los conocimientos actuales sobre la patogenia de la enfermedad, lo que permitirá dirigir la atención de la investigación y de la asistencia médica hacia las etapas iniciales de la enfermedad que preceden a la aparición de los trastornos de la tolerancia a la glucosa. Ese período, en que se gesta el daño tisular que causa los trastornos micro y macrovasculares que ulteriormente afectan y acortan la vida del

diabético, es el momento adecuado para aplicar las medidas para una prevención basada en la patogenia de la diabetes y de sus comorbilidades.

CONCLUSIONES: el enfoque propuesto sería la base de una terapéutica basada en la protección contra el deterioro de la célula beta, la restauración de su actividad secretora o la restitución de la masa celular, como medio de restablecer el control metabólico y la tolerancia a la glucosa.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, historia de la diabetes, intolerancia a la glucosa, modelos y teorías.

ABSTRACT

INTRODUCTION: definition of term diabetes has change successively during more than 3 000 years of its history just as science has provides new data on pathogeny of its clinical manifestations.

AIMS: the present review analyze the origin and the subsequent course of successive definitions of diabetes mellitus in the light of the information offered by the medical sciences and to promote the critical analysis of the prevailing approaches to help in development of new paradigms in keeping with the new challenges for the increasing obesity and diabetes epidemic suffering by humanity at present times.

DEVELOPMENT: originally the diabetes was considered as a renal disease subsequently was defined as nutritional, hypophyseal and hepatic disease until recently its endocrine origin was recognized and its relation with a dysfunction of pancreas beta cell. Nowadays it is considered as a disorder of glycemia regulation and its treatment is mainly aimed at restoration of glucose homeostasis. Present historical comment proposes that the current thinking characterizing diabetes as a disorder of glucose tolerance, must to travel to that of diabetes as the above mentioned dysfunction more in tune with the current knowledges on disease pathogeny allowing to focus the research and of medical care to the early disease stages preceding the appearance of glucose-tolerance disorders. This period gestating the tissue damage causing the microvascular and macrovascular disorders that subsequently affect and short the diabetic patient life, is the proper moment to apply measures for a prevention program based in diabetes pathogeny and of its comorbidities.

CONCLUSIONS: the proposed approach will be the basis for therapeutics founded on prevention against beta cell deterioration, restoration of its secreting activity or the cellular mass return as a mean to restore the metabolic control and glucose tolerance.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetes history, glucose intolerance, models and theories.

INTRODUCCIÓN

La definición de la diabetes y su interpretación patogénica ha evolucionado a lo largo de la historia, en dependencia del desarrollo de las ciencias médicas y de la

metodología analítica.¹ Como el método científico se basa en el contraste de hipótesis planteadas en respuesta a problemas de investigación con los datos obtenidos de la naturaleza y de la experimentación, el conocimiento resultante depende en gran medida y está limitado por la cantidad y calidad de la información que brindan los métodos disponibles para la observación y exploración de la realidad circundante. Es por ello que los paradigmas sobre la patogenia de la diabetes han sufrido saltos extraordinarios con cada nuevo método analítico aplicado al estudio de los trastornos metabólicos de la enfermedad y para la exploración del paciente. La detección del sabor dulce de la orina, la cuantificación de la glucosa en orina y después en la sangre, y la determinación de la hemoglobina glicosilada, promovieron cambios notables de la concepción de la enfermedad y de su tratamiento.¹⁻³ La determinación de la insulina en plasma abrió las puertas a una oleada de información científica que ha revolucionado el conocimiento y el tratamiento de la enfermedad en la segunda mitad del siglo XX,⁴ pero no ha desplazado todavía los enfoques establecidos a partir de la observación de los trastornos de la regulación de la glucemia.

El enfoque vigente de la diabetes como una hiperglucemia, y el de su paradigma de acción dirigido fundamentalmente a restablecer la glucemia normal como la medida primaria para restaurar la homeostasis metabólica y prevenir la progresión de todo el cuadro clínico de la enfermedad, son el producto de una larga evolución que comenzó hace más de 3 000 años y que culminó con la notable acumulación de información ocurrida en las últimas décadas.^{2,5,6}

Desde la primera descripción de la enfermedad registrada en el papiro de *Ebers*,⁷ hasta que se pudo detectar la presencia de cantidades anormales de glucosa en la orina de las personas con diabetes, solo se contaba con la información que proporcionaba el examen del paciente, la enfermedad era entonces detectada solo en su etapa terminal, en la que ocurría un florido cuadro clínico dominado por la poliuria, y por lo tanto, se describió y definió como una forma de muerte más que como un proceso crónico de larga duración. La primera descripción clínica completa y detallada de la diabetes se atribuye a *Areteus de Capadocia* y a *Galeno de Pérgamo* en el siglo II antes de Cristo. Esta descripción, centrada en la poliuria como manifestación fundamental, atribuía la diabetes a la disfunción del funcionamiento renal y de su capacidad para retener líquidos.⁸ Durante siglos esta idea se repitió con solo pequeños cambios por todos los médicos que se ocuparon de esta enfermedad, y dominó los procedimientos terapéuticos que se basaban en intervenciones físicas, dietéticas y farmacológicas para controlar la poliuria y restituir el gran volumen de líquidos eliminados.

El inicio de la interpretación de la diabetes basada en el conocimiento científico

El desarrollo de la Química en el siglo XVII aportó la información necesaria para iniciar la comprensión de la patogenia de la diabetes. La presencia de azúcar en la orina se detectó en 1674 y en la sangre en 1774. Posteriormente se identificó este azúcar como glucosa, pero hasta mediados del siglo XIX se continuó atribuyendo la glucosuria a la disminución de la capacidad "retentiva" del riñón.⁹ En 1796 el nivel alcanzado por la Química Analítica permitió a *John Rollo* demostrar que la magnitud de la glucosuria era proporcional a la cantidad y a las características de los alimentos ingeridos, planteó que el órgano responsable de la diabetes no era el riñón sino el estómago,¹ y desarrolló las bases del tratamiento dietético de la enfermedad. En los tiempos modernos la historia de la diabetes se asocia con el surgimiento de la medicina experimental, y un paso importante para el

conocimiento de la diabetes fue cuando *Claude Bernard*, en 1857, estableció el papel de la síntesis de glucosa en el hígado, y el concepto de que la diabetes se debe al exceso de producción de glucosa. No obstante, el mismo investigador planteó posteriormente que la diabetes podía tener su origen en el sistema nervioso, basado en otros experimentos en los que producía glucosuria experimental por la estimulación de la hipófisis.^{7,10}

En 1889 *Joseph von Mehring* y *Oskar Minkowski* descubrieron el origen pancreático de la diabetes, cuando encontraron que los perros pancreatectomizados presentaban los mismos síntomas que las personas con diabetes, especialmente poliuria y la presencia de altos niveles de glucosa en la orina. Es interesante que 200 años antes *Johann Conrad Brunner* había realizado el mismo experimento y descrito los mismos síntomas, pero no asoció el fenómeno con la diabetes, lo que significó un retraso notable del conocimiento de este tema. Este investigador no detectó el sabor dulce de la orina de los animales de experimentación, ni en ese momento se contaba con la tecnología necesaria para detectar la presencia de glucosa en la orina.¹¹

Durante las 2 primeras décadas del siglo XX varios grupos de investigadores en diversos países prepararon extractos de páncreas en busca del principio activo hipoglucemiante que le faltaba a los diabéticos, pero solo el grupo liderado por *Banting* en 1921 pudo encontrarlo, purificarlo y aplicarlo al tratamiento de la diabetes.¹² Su éxito se debió a que pudo eliminar del extracto las impurezas provenientes del páncreas exocrino, pero sobre todo, por el desarrollo de la Química Clínica, que le permitió la determinación frecuente, rápida y simple de la glucosa en un gran número de pequeñas muestras de sangre,^{10,13,14} y así avanzar con seguridad y rapidez en su trabajo experimental. Ellos usaron la modificación de *Myers-Bailey* del método de *Lewis-Benedict* recién publicado,^{15,16} y en los ensayos clínicos subsiguientes que permitieron introducir en la clínica y perfeccionar el tratamiento insulínico, usaron el método de *Folin-Wu*.¹⁷ Los investigadores que previamente habían intentado los mismos experimentos tenían que esperar días o semanas los resultados de los métodos fermentativos disponibles hasta entonces, y no podían identificar que las convulsiones que se producían en los perros con diabetes experimental, después de inyectarles los extractos pancreáticos, eran debidas a la hipoglucemia y no a las manifestaciones tóxicas de los contaminantes presentes en los extractos crudos.^{13,14}

El descubrimiento de la insulina constituyó una revolución para el conocimiento de la diabetes, que fue seguido por una etapa en que mejoró la calidad y pureza de las preparaciones de insulina usadas con fines terapéuticos. Posteriormente se desarrollaron los fármacos hipoglucemiantes orales y se diversificaron los métodos diagnósticos, basados en procedimientos más específicos para la determinación de la glucemia.⁷ En consecuencia, la asistencia médica de las personas con diabetes mejoró considerablemente, se alcanzó una tecnología y terapéutica basada en combatir la hiperglucemia que minimizó la incidencia de complicaciones agudas mortales, permitió el control metabólico del paciente, y logró prolongar su expectativa de vida. La máxima expresión de este enfoque se alcanzó cuando en 1993 se publicaron los resultados del *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT),¹⁸ y en 1999 el *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),¹⁹ que demostraron, fuera de toda duda, que cuando el tratamiento de la diabetes logra mantener los niveles de glucosa circulantes dentro del rango normal, se retrasa o previene la aparición de las complicaciones, como la retinopatía y la neuropatía diabética. Igualmente, estos logros fueron posibles por el desarrollo de métodos simples para la determinación de la glucemia y la glucosuria por el propio paciente para monitorizar en su domicilio la administración de los fármacos, y por el uso de la hemoglobina glicosilada para evaluar el control metabólico a largo plazo.

Una nueva etapa en el conocimiento de la patogenia de la diabetes

En 1959, el desarrollo de una nueva generación de métodos inmunoquímicos, permitió la determinación analítica exacta y precisa de las minúsculas concentraciones circulantes de las hormonas, y se pudo incorporar en la investigación clínica la determinación de la insulina en plasma. Hasta ese momento los complejos y costosos métodos biológicos *in vivo* empleados para este fin se utilizaban solo para estandarizar las preparaciones de insulina en la industria, y los pocos métodos *in vitro*, no menos complejos empleados en ese momento en la investigación, no tenían la calidad suficiente para brindar la información necesaria para estudiar la patogenia de la enfermedad.²⁰

Este desarrollo analítico abrió la puerta de una nueva época del conocimiento de la diabetes con la información proporcionada sobre la fisiología y patología de la secreción de la insulina a nivel celular, y en modelos experimentales animales y humanos. El hallazgo de niveles circulantes normales o elevados de insulina en una gran parte de los diabéticos, permitió elaborar el concepto de la resistencia a la insulina, y posteriormente la definición del síndrome metabólico.^{21,22} El conocimiento de los trastornos de la insulinemia en los pacientes, junto con la información brindada por los métodos inmunoquímicos, permitió distinguir la diabetes producida por la destrucción selectiva de los islotes por un proceso autoinmune (tipo 1), de la forma más frecuente de diabetes en la que predominan los trastornos de la sensibilidad a la insulina (tipo 2).²³ Paralelamente la investigación básica pudo explorar la interacción de la insulina con la célula, lo que permitió identificar y caracterizar el receptor celular de la insulina y la cadena intracelular de transmisión de la señal.²⁴

Los instrumentos analíticos disponibles en la segunda mitad del siglo XX permitieron demostrar que los trastornos de la tolerancia a la glucosa que caracterizan a la DM son una manifestación tardía, inconstante e inestable del desbalance entre la resistencia a la acción de la insulina y la disminución de la secreción de insulina por la célula beta del páncreas, así como de la secuencia de eventos que conducen al deterioro irreversible del control de la glucemia.²⁵⁻²⁷ Luft y Cerasi²⁸ plantearon desde la década de los 60, que la aparición de la intolerancia a los carbohidratos era una consecuencia de la disminución de la primera fase de secreción de insulina en respuesta a los cambios de la glucemia, y que este era el factor genéticamente determinado que condiciona el desarrollo de la enfermedad clínica. Más adelante la atención se dirigió a los defectos de la sensibilidad a la insulina, a los que se les atribuyó la responsabilidad fundamental de la etiopatogenia de la diabetes. Se consideró que el deterioro de la función secretora de insulina era la consecuencia del estrés mantenido a que estaba sometida la célula beta para mantener un hiperinsulinismo compensatorio, y así normalizar la tolerancia a la glucosa, a pesar de la resistencia a la insulina.²⁹ Actualmente se conoce que existe una relación hiperbólica entre sensibilidad tisular a la insulina y la función secretora del páncreas,³⁰ de manera que los defectos de la secreción de insulina se compensan con una mayor sensibilidad de los tejidos a la acción de la hormona y viceversa, con lo que se asegura la homeostasis del metabolismo energético. De acuerdo con lo anterior, se entiende que la aparición de la hiperglucemia significa el fracaso de este mecanismo de compensación, causado por un deterioro masivo de la capacidad secretora de la célula beta, o por el establecimiento de un estado grave de resistencia a la insulina. En favor de que el defecto primario genéticamente adquirido es la deficiente secreción de insulina, se encuentran los resultados de los estudios longitudinales que han encontrado una asociación familiar de los defectos de la secreción de insulina. La asociación de la

resistencia a la insulina (RI) con la obesidad, la restauración de la sensibilidad a la insulina con el ejercicio y el efecto de las intervenciones farmacológicas, indican que la RI puede ser un trastorno con una base genética, pero que en definitiva se pone de manifiesto como consecuencia de factores ambientales reversibles.^{31,32}

Un nuevo paradigma para el siglo de la prevención de la diabetes

A medida que disminuyó la mortalidad y se prolongó la vida de las personas con diabetes, se encontró que ese grupo estaba en mayor riesgo que la población general de presentar una serie de trastornos clínicos como la neuropatía, la ceguera, la insuficiencia renal, y trastornos vasculares periféricos que causaban amputaciones, así como enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, el infarto del miocardio y los accidentes cerebrovasculares, todos ellos asociados a lesiones anatomopatológicas de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo, y que en general, se consideraron como complicaciones de la diabetes.

El progreso del conocimiento de la patogenia de la diabetes y el progreso de la tecnología para su diagnóstico y terapéutica, no solo han prolongado la vida del paciente, también han permitido detectar la enfermedad en etapas cada vez más tempranas, de ahí que el resultado final es que el período clínico de evolución de la diabetes, en el que el paciente está en contacto con los servicios de salud, se prolonga cada vez más. A lo anterior se añade la creciente información sobre el papel de los factores genéticos³³ y sobre la importancia de la etapa pre y perinatal³⁴⁻³⁶ como potenciales fuentes de riesgo de desarrollo de la diabetes y de sus comorbilidades en la vida adulta, lo que extiende el curso de la diabetes hasta el momento de la concepción. En el futuro cercano la investigación científica identificará los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad y en la progresión de la diabetes, lo que permitirá plantear intervenciones basadas en las bases moleculares de la enfermedad.

En la etapa precientífica se detectaba la enfermedad en su etapa terminal y las intervenciones no eran eficaces para interrumpir su evolución. La información científica y los métodos analíticos de análisis permitieron plantear, por primera vez, la restauración del control metabólico y la prevención de las complicaciones de la diabetes, y en la presente etapa de la historia de la diabetes el énfasis necesariamente debe trasladarse a la prevención de la enfermedad. Esta prevención debe basarse en la identificación y tratamiento de las manifestaciones iniciales del deterioro metabólico, antes de la aparición de lesiones tisulares irreversibles.

La revolución del conocimiento de la diabetes ocurrida durante el siglo XX culminó con el desarrollo de una tecnología eficaz para el tratamiento de la enfermedad. El siglo XXI se inicia con una epidemia de obesidad y diabetes, que para afrontarla, no serán suficientes los recursos terapéuticos actuales, en el caso de que fueran accesibles a todos los afectados, ni los métodos clásicos de pesquisa para la detección precoz y tratamiento de los trastornos de la tolerancia a la glucosa. Los programas de pesquisa de diabetes por medio de la búsqueda activa de casos con trastornos iniciales de la tolerancia a la glucosa^{37,38} y los estudios de diabéticos de reciente diagnóstico,^{39,40} han encontrado que la frecuencia de complicaciones micro y macrovasculares en estos sujetos es similar a la de la población de diabéticos con mayor tiempo de evolución, lo que permite suponer que estos trastornos tisulares evolucionaron paralelamente o antes del desarrollo de los trastornos de la tolerancia a la glucosa. Es por ello que cualquier estrategia para prevenir la

morbilidad y mortalidad por diabetes, para que sea efectiva, debe incidir en el proceso patogénico lo más precozmente posible.

Como se señaló anteriormente, actualmente se conoce que el deterioro de la tolerancia a la glucosa y la aparición de la hiperglucemia que requiere intervenciones farmacológicas para su control, son el producto de la disminución acelerada de la función secretora de insulina por la célula beta del páncreas,⁴¹ y que la disfunción endotelial en el diabético está íntimamente asociada al hiperinsulinismo.⁴² Ambos trastornos de la secreción de insulina, la baja respuesta secretora o la respuesta exagerada que origina hiperinsulinismo, son los dos polos de la disfunción de la célula beta del páncreas que se encuentra en la raíz misma de la patogenia de la diabetes.^{6,21,22,25,28,29}

Un paradigma es un modelo de pensamiento o acción que comparten los miembros de una comunidad científica, y que solo cambia cuando surgen nuevos datos que superan las viejas ideas y favorecen un paradigma mejor o más útil.¹ La ciencia progresa con períodos de estabilidad en los que prevalece un paradigma, y con períodos de revolución en los que son desplazados los antiguos modelos de pensamiento y surgen otros nuevos como consecuencia de la acumulación de nuevos conocimientos y en respuesta a nuevas necesidades. Nos encontramos en medio de un proceso de acumulación de información sobre el papel de la disfunción de la célula beta del páncreas, como causa de la diabetes y de sus comorbilidades. Los consensos de expertos que mantienen vigente el paradigma de la diabetes como una hiperglucemia han tratado de mejorar la sensibilidad de los métodos de pesquisa de la enfermedad, por el simple procedimiento de disminuir cada vez más el punto de corte de los valores de glucemia necesarios para establecer el diagnóstico de prediabetes o de diabetes,⁴³ con lo que disminuyen la especificidad del diagnóstico y no garantizan un incremento proporcional de su sensibilidad para prevenir las comorbilidades de la diabetes.⁴⁴

De acuerdo con todo lo anterior, se hace evidente que la estrategia más racional para incrementar la sensibilidad y efectividad de las actividades de detección precoz y de prevención de la diabetes y sus comorbilidades en la etapa preclínica, sería aceptar que la diabetes primariamente es una disfunción de la célula beta, e incorporar al diagnóstico de la enfermedad, junto con los cambios de la glucemia, el estudio de los niveles circulantes de insulina. Este nuevo enfoque sería la base de una terapéutica basada en la protección contra el deterioro de la célula beta, la restauración de su actividad secretora o la restitución de la masa celular, como medio de restablecer la homeostasis metabólica y la tolerancia a la glucosa.⁴¹

El principal obstáculo para esta tarea lo constituye la diversidad de métodos existentes para la determinación de la capacidad secretora del páncreas y de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Por ello, actualmente existe una vigorosa actividad de investigación en esta dirección, y constantemente aparecen nuevas propuestas de métodos de exploración funcional o indicadores diagnósticos y pronósticos basados en la dinámica de la insulina circulante.⁴⁵ El cambio de los antiguos paradigmas debe esperar a que se alcance un consenso metodológico sobre la exploración de la función endocrina del páncreas, tal como en el pasado se alcanzó un consenso general sobre el diagnóstico de la DM a partir de los trastornos de la tolerancia a la glucosa. Por eso, una de las tareas inmediatas de la investigación en este campo debe ser el desarrollo y validación de métodos simples y seguros para la detección de los trastornos metabólicos de la DM desde las etapas iniciales de la enfermedad, lo que, junto a la caracterización de los factores de riesgo genéticos y ambientales presentes en nuestra población, la detección de los individuos en riesgo para caracterizar la evolución de sus trastornos metabólicos, y el desarrollo de métodos originales y efectivos adaptados a nuestras condiciones

particulares para promover las conductas saludables, deben ser la base de una estrategia de prevención de la DM basada en la patogenia.

En conclusión, como preparación para esta nueva etapa, las acciones deben dirigirse a la prevención primaria de la enfermedad, a identificar y tratar las manifestaciones iniciales del deterioro metabólico antes de la aparición de lesiones titulares irreversibles, y la investigación científica debe dirigirse al análisis crítico del pensamiento vigente, con vistas a desarrollar nuevos paradigmas adecuados a los retos que plantea la creciente epidemia de obesidad y de diabetes que enfrentamos en nuestros días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anthony M. The evolution of diabetes knowledge in relation to the theory of scientific revolutions. *Diabetes Educ.* 2002;28:688-96.
2. Saudek CD. 2002 Presidential address: a tide in the affairs of medicine. *Diabetes Care.* 2003;26:520-5.
3. Eknoyan GJ. A history of diabetes mellitus, a disease of the kidneys that became a kidney disease. *Nephrol.* 2006;19(Suppl 10):S71-4.
4. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature.* 1959;184(Suppl 2):1648-9.
5. Kim J, Montagnani M, Kon Koh K, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113:1888-904.
6. Prentki M, Nolan CN. Islet Beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116:1802-12.
7. Amaro S. Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1975.p.107.
8. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. "Diabetes" as described by byzantine writers from the fourth to the ninth century AD: the graecoroman influence. *Diabetologia.* 2008;51:892-6.
9. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs.* 2003;12:1091-5.
10. Dominiczak MH. Linking research and innovative clinical practice: the story of diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1104-6.
11. Keck FS, Duntas LH. Brunner's missing experience delayed progress in diabetes research by 200 years. *Hormones (Athens).* 2007;6:251-4.
12. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. *Can Med Assoc J.* 1922;12:141-6.

13. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48:2270-88.
14. Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Bestmyth. *J Hist Med Allied Sci.* 1993;48:253-74.
15. Myers VC, Bailey CV. The Lewis and Benedict method for the estimation of blood sugar, with some observations obtained in disease. *J Biol Chem.* 1916;24:147-61.
16. Lewis RC, Benedict SR. A method for the estimation of sugar in small quantities of blood. *J Biol Chem.* 1915;20:61-72.
17. Folin O, Wu H. A system of blood analysis. A simplified and improved method for determination of sugar. *J Biol Chem.* 1920;41:367-74.
18. Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progresión of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-96.
19. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with convencional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-53.
20. Sapin R. Editorial: Insulin immunoassays: fast approaching 50 years of existence and still calling for standardization. *Clin Chem.* 2007;53:810-2.
21. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
22. Reaven GM. Pathophysioly of insulin resistance in human desease. *Phisiol Rev.* 1995;75:473-86.
23. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001;50:217-26.
24. Accili D. Lilly lecture 2003: the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic. *Diabetes.* 2004;53:1633-42.
25. Festa A, Williams K, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta cell function in nondiabetic and diabetic individuals in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes.* 2006;55:1114-20.
26. Samuels TA, Cohen D, Brancati FL, Coresh J, Kao WHL. Delayed diagnosis of incident Type 2 Diabetes Mellitus in the ARIC Study. *The American Juornal of Mananged Care.* 2006;12:717-24.
27. González RM, Perich P, Valdés E, Arranz C. Factores metabólicos asociados con la progresión hacia la diabetes mellitus en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada. *Rev Cubana Endocrinol.* 2007;18(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol18_3_07/endsu307.html Consultado 20 de noviembre de 2008.
28. Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjets and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol.* 1967;55:278-9.

29. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic Beta cell failure. *J Clin Invest.* 2006;116:1756-60.
30. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42:1663-72.
31. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:787-94.
32. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118:2992-3002.
33. Zeggini E. A new era for Type 2 diabetes genetics. *Diabet Med.* 2007;24:1181-6.
34. Leberthal E, Bier DM. Novel concepts in the developmental origins of adult health and disease. *J Nutr.* 2007;137:1073-5.
35. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil Trans R Soc B.* 2006;361:1107-121.
36. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359:61-73.
37. Spijkerman A, Adriaanse M, Dekker JM, Nijpels G, Coen S, Bouter L. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice. The Hoorn Screening Study. *Diabetes Care.* 2003;26:2604-8.
38. Spijkerman A, Adriaanse M, Dekker JM, Nijpels G, Coen S, Bouter L. Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. *Diabetes Care.* 2002;25:1784-9.
39. Licea Puig ME, Fernández Leyva H, Cabrera Rode E, Maciques Rodríguez E. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol.* 2003;14(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end02203.htm Consultado 10 de agosto de 2007.
40. Licea Puig M, Figueredo Santana E, Perich Amador PA, Cabrera Rode E. Frecuencia y características clínicas de la nefropatía incipiente en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol.* 2003;14(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_1_03/end03103.htm Consultado 10 de agosto de 2007.
41. Wajchenberg BL. Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endoc Rev.* 2007;28:187-218.
42. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:423-36.

43. American Diabetes Association. Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5-S10.

44. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al. The prevention of type 2 diabetes. Diabetes Prevention Program Research Group, Nature Clinical Practice. *Endocrinology & Metabolism*. 2008;4:382-93.

45. Abdul-ghani MA, Matsuda M, Balas B, Defronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucosa tolerance test. *Diabetes Care*. 2007;30:89-94.

Recibido: 6 de abril de 2009.

Aprobado: 15 de mayo de 2009.

Roberto González Suárez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail:
mcara@infomed.sld.cu robertog@inend.sld.cu