

# Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus

Alberto Calderón Montero

Medicina de Familia. Centro de Salud Rosa Luxemburgo. Madrid. España.

El impacto de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida convierten a la diabetes mellitus en uno de los principales problemas sociosanitarios del mundo actual. Los cambios en el estilo de vida, con un predominio del sedentarismo y una elevada ingesta calórica, están modificando la incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus, independientemente de la localización geográfica. Se estima que en los próximos 2 decenios, la prevalencia de diabetes puede pasar en los países desarrollados del 6-10% actual a superar el 20% en muchas regiones. Y estas proyecciones afectan específicamente a la diabetes tipo 2, que constituye el 90% de todos los casos de diabetes. Los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes tipo 2 giran en torno a la combinación de una disfunción de las células beta del páncreas y el estado de resistencia insulínica. Este defecto de acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado se traduce en un estado de hiperinsulinismo compensador en las primeras etapas de la enfermedad, pero que con los años va deteriorando la reserva pancreática. La consecuencia es una hiperglucemia crónica que, junto con la acumulación de ácidos grasos libres, establecen un ambiente «tóxico» para la célula beta. Simultáneamente, la obesidad troncular, con el depósito de grasa en los adipocitos y la secreción de adipocitocinas potencian aún más la resistencia a la insulina, lo que acaba haciendo fracasar la función de las células beta.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Epidemiología. Fisiopatología.

## Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics and Pathogenetic Mechanisms

The effect that the microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus have on morbidity, mortality and quality of life has led to the disorder becoming one of today's most important public health problems. Changes in lifestyle, resulting in a predominantly sedentary population with a high calorie intake, has influenced both the incidence and prevalence of diabetes mellitus, irrespective of geographical location. It has been estimated that, over the next two decades, the prevalence of diabetes mellitus in developed countries could increase from 6–10% to 20% in many regions. These projections refer specifically to type-2 diabetes mellitus, which constitutes 90% of all known cases of diabetes. The pathogenetic mechanisms underlying type-2 diabetes mellitus principally involve pancreatic beta cell dysfunction and a state of insulin resistance. Reductions in the action of insulin in peripheral tissues and the liver result in a compensatory state of hyperinsulinemia during early disease stages. However, with time, the pancreatic reserve continues to decrease. The outcome is chronic hyperglycemia which, combined with the accumulation of free fatty acids, produces a 'toxic' environment for beta cells. At the same time, central obesity, with fat deposition in adipocytes and the secretion of adipocytokines, increases insulin resistance further, ultimately leading to beta cell failure.

**Key words:** Type-2 diabetes mellitus. Epidemiology. Pathophysiology

## INTRODUCCIÓN

Los cambios en el estilo de vida convierten a la diabetes mellitus (DM) no sólo en un problema sanitario mundial de primera magnitud en el momento actual<sup>1</sup>, sino en una auténtica «epidemia del siglo XXI». Las características y consecuencias clínicas y sociosanitarias

de la DM precisan un abordaje multifactorial y multidisciplinario. Por ello, en pocos años, la DM ha pasado de ser una enfermedad restringida a unos pocos especialistas a integrarse en el quehacer cotidiano de todas las especialidades relacionadas con el riesgo cardiovascular. En efecto, las consecuencias más letales de la DM se derivan de las complicaciones macrovasculares, sobre todo la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular que, conjuntamente, suponen más del 70% de la mortalidad del paciente diabético<sup>2</sup>. Los pacientes diabéticos tienen 2-5 veces más riesgo de presentar un episodio cardiovascular que los no dia-

Correspondencia: Dr. A. Calderón Montero.  
Centro de Salud Rosa Luxemburgo.  
Avda. Aragón 6. San Sebastián de los Reyes. 28700 Madrid. España.  
Correo electrónico: acalderonm@meditex.es

### ABREVIATURAS

AGL: ácidos grasos libres.  
 DM: diabetes mellitus.  
 DM1: diabetes mellitus tipo 1.  
 DM2: diabetes mellitus tipo 2.  
 GBA: glucemia basal alterada.  
 HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.  
 IMC: índice de masa corporal.  
 RI: resistencia insulínica.  
 TAG: tolerancia anómala a la glucosa.

béticos. Además, la mortalidad coronaria es 2 y 5 veces superior en los varones y mujeres diabéticos, respectivamente, en comparación con la población no

**TABLA 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.**

Diabetes tipo 1
Autoinmune (1A)
Idiopática (1B)
Diabetes tipo 2
Obesos
No obesos
Otros tipos de diabetes
• Anomalías de la función de la célula beta (tipo MODY)
• Defectos genéticos de la acción de la insulina
• Enfermedades del páncreas exocrino
• Secundaria a fármacos
• Endocrinopatías

Tomado de la American Diabetes Association, 1997 (resumida).

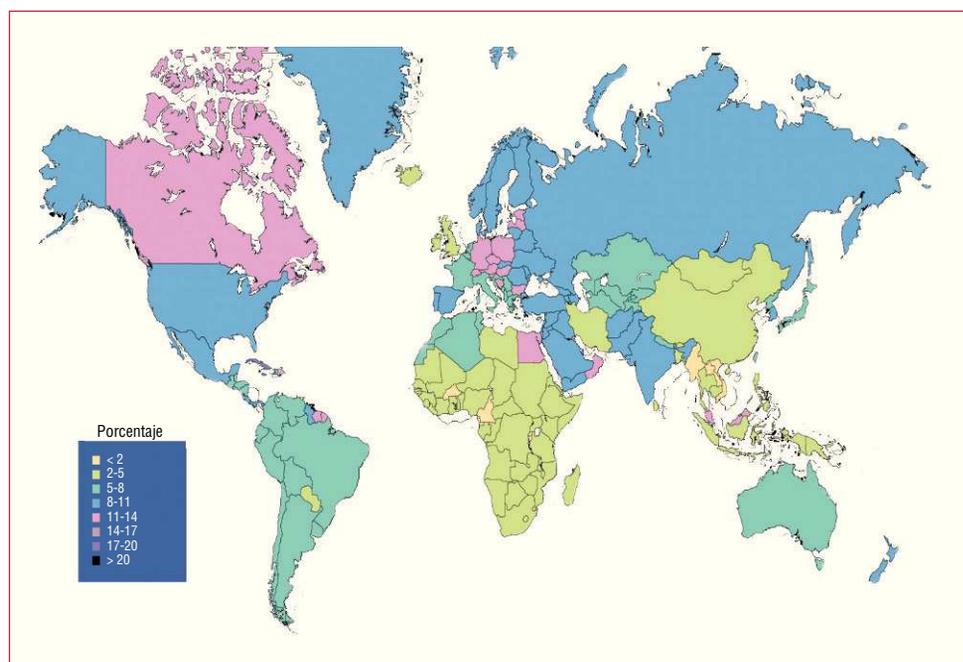
diabética. No conviene olvidar, además, el importante impacto añadido de las complicaciones microvasculares, en especial en cuanto a la calidad de vida<sup>3</sup>. En consecuencia, se hace necesaria una permanente actualización de los conocimientos en el campo de la DM, en tanto en cuanto es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Revisamos a continuación los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos de la DM, haciendo especial énfasis en la tipo 2 (DM2), por ser la más prevalente y la que con más frecuencia tiene que abordar el clínico que trata el riesgo cardiovascular global.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es una de las principales enfermedades crónicas en el momento actual y se encuentra extendida por todo el mundo. Los nuevos hábitos de vida, fundamentalmente el exceso de ingesta calórica, la obesidad y el sedentarismo, permiten predecir un gran incremento en las próximas décadas, en especial en los países que en la actualidad están en vías de desarrollo (fig. 1). La prevalencia y la incidencia, así como las complicaciones, difieren en función del tipo de diabetes, cuya clasificación se refleja en la tabla 1.

### PREVALENCIA

La DM tipo 1 (DM1) es una de las principales enfermedades crónicas de la infancia y la adolescencia, y su prevalencia está determinada no sólo por la incidencia, sino también por la supervivencia, que puede diferir de unas regiones a otras. En general se estima que la DM1 supone el 10% de todos los casos de diabetes.



**Fig. 1.** Prevalencia estimada de diabetes mellitus para el año 2025. Tomado de la Federación Internacional de Diabetes, 2003.

**TABLA 2. Prevalencia de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucemia en diferentes estudios realizados en España**

Estudio	Año	n	Criterios	Diabetes mellitus %	TAG %
León	1992	572	CD 1985	5,6	10,3
Lejona	1993	862	CD 1985	6,4	10,4
Cataluña	1994	3.839	CD 1985	10,3	11,9
Aragón	1997	995	CD 1985	6,1	7,2
G. Canaria	2001	691	CD 1985,1997	18,7	17,1
Asturias	2001	1.034	CD 1985	9,9	13,2

TAG: tolerancia anormal a la glucosa.

En su distribución geográfica hay una ligera tendencia hacia un gradiente norte-sur, con una prevalencia elevada en los países escandinavos y baja en Japón, China y algunas regiones de Sudamérica<sup>4</sup>. La DM1 es poco frecuente en el primer año de vida y tiene un pico entre los 4 y 6 años, y en algunas regiones, un máximo a los 10-14 años<sup>5</sup>. En las áreas geográficas de bajo riesgo hay un ligero predominio en las mujeres, mientras que en las áreas de elevada prevalencia es más frecuente en los varones<sup>6</sup>.

La DM2 suele iniciarse, en general, en las edades medias de la vida, si bien cada vez es más frecuente que lo haga a edades más tempranas, fenómeno íntimamente ligado al aumento exponencial de la obesidad. Supone del 80-90% de todos los casos de diabetes y su prevalencia puede variar entre el 2-3% de Japón y otros países del sudeste asiático, el 12-15% de Estados Unidos y las altas tasas en algunas islas del Pacífico<sup>7,8</sup>. Globalmente, se puede considerar que afecta al 6-8% de la población mundial. Los resultados de los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un incremento constante de la prevalencia en los últimos años, con independencia de la región geográfica.

## PREVALENCIA EN ESPAÑA

En la tabla 2 se reflejan algunos de los estudios más relevantes realizados en España en relación con la prevalencia de la DM2. En general, podemos estimar que las tasas se sitúan entre el 6 y el 10% de la población general. En un estudio realizado en la provincia de León<sup>9</sup>, la prevalencia total de DM fue del 5,6%, similar a la obtenida en el estudio realizado en Lejona<sup>10</sup>. Otros estudios realizados en Cataluña<sup>11</sup>, Gran Canaria<sup>12</sup> y Asturias<sup>13</sup> han proporcionado resultados del 10,3, el 15,9 y el 9,9%, respectivamente. Un aspecto muy relevante de todos estos estudios es que un elevado porcentaje de los casos se correspondía con una diabetes no conocida. Así, la relación entre DM conocida e ignorada varía entre 6,7/3,6 del estudio de Cataluña<sup>11</sup> y 4/5,9 del estudio de Asturias<sup>13</sup>. En algunos de los estudios mencionados anteriormente se estimó también la prevalencia de los llamados estados prediabéticos, como la glucemia basal alterada (GBA) y la

tolerancia anormal a la glucosa (TAG). La prevalencia para la TAG oscila entre el 10 y el 17%, y la de GBA entre el 8 y el 10%.

## INCIDENCIA

Hay una gran variabilidad racial y geográfica, así como estacional, en la incidencia de la DM1. Tanto en el hemisferio Norte como en el Sur hay un descenso en el desarrollo de casos durante los meses más cálidos. Probablemente, todo ello sea el reflejo de la variabilidad en la distribución de la predisposición genética y/o de los factores ambientales<sup>14</sup>. De hecho, la incidencia de DM1 en la población inmigrante se iguala con frecuencia a la de la región de residencia<sup>15</sup>, lo que indica la importancia de los factores ambientales.

En el caso de la DM2, los estudios de incidencia son complejos, al tratarse de una enfermedad asintomática. La mayoría de los estudios europeos reflejan una tasa de 1,2-4,1 casos/1.000 personas/año<sup>7</sup>. En España hay pocos datos y, entre ellos, el estudio de Lejona<sup>10</sup> refleja una incidencia ligeramente inferior a un caso/1.000 personas/año. En este mismo estudio, la GBA fue un predictor de DM2 que, sin embargo, desaparecía al considerar conjuntamente la TAG. Datos del Hoorn Study<sup>16</sup> reflejan que la incidencia acumulada de DM2 se asocia tanto con la GBA como con la TAG, y más intensamente con la combinación de ambas. La incidencia anual de DM2 en los pacientes con TAG del estudio de Lejona<sup>10</sup> fue del 2%, muy similar a la encontrada en otros estudios europeos.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

— Neuropatía diabética: es la complicación más frecuente de la DM2 y llega a afectar al 40% de los pacientes. Sus principales factores determinantes son el tiempo de evolución y la edad, de modo que la polineuropatía diabética afecta a un 40% de los pacientes a los 10 años de evolución<sup>17</sup>. También el mal control metabólico y el tabaquismo predisponen al desarrollo de la polineuropatía distal. Es especialmente relevante la neuropatía autonómica, dado que dificulta la percepción de las hipoglucemias.

— Retinopatía: es muy frecuente y puede afectar al 15-60% de los diabéticos; es proliferativa en un 10-15%. A los 20 años del diagnóstico de la enfermedad afecta prácticamente a la totalidad de los pacientes con DM1 y a más del 50% de la DM2<sup>18</sup>. Otras afectaciones oculares, como las cataratas y el glaucoma de ángulo abierto, son 1,6 y 1,4 veces más frecuentes respecto a la población general.

— Nefropatía: el riesgo de insuficiencia renal es 25 veces superior en la DM2 y, de hecho, hoy por hoy es la principal causa de diálisis en España<sup>19</sup>. Aproximadamente un 50% de los pacientes diabéticos tiene algún tipo de afectación renal, de modo que en la DM2 la prevalencia de microalbuminuria puede acercarse al 25%, la de macroalbuminuria al 5% y la de insuficiencia renal, al 9%<sup>20</sup>. En la DM1, las prevalencias son ligeramente inferiores.

— Cardiopatía isquémica: es la principal causa de mortalidad de la población diabética en nuestro medio. La prevalencia de DM2 en los pacientes con cardiopatía isquémica oscila entre el 2,4 y el 25,3%. La presencia de DM franca, GBA o TAG predice un peor pronóstico después de un infarto agudo de miocardio.

— Accidente cerebrovascular: se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que desarrollan un ictus son diabéticos. La diabetes, además, es un factor de mal pronóstico para el accidente cerebrovascular agudo.

## FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

### Obesidad

El exceso de peso, expresado en función del índice de masa corporal (IMC), se ha relacionado de forma consistente con la DM2, de modo que cada aumento unitario del IMC se asocia con un incremento del riesgo del 12%. Por cada kilogramo de aumento de peso se eleva en 4,5% el riesgo de desarrollar diabetes en los próximos 10 años<sup>21</sup>. Además, la distribución de la grasa corporal se ha mostrado como un poderoso factor de riesgo. La obesidad centrípeta y el síndrome metabólico potencian la resistencia insulínica y aumentan el riesgo, con independencia del IMC<sup>22</sup>.

### Ejercicio físico

La actividad física se relaciona inversamente con el riesgo de diabetes. En múltiples estudios se ha demostrado que el ejercicio se acompaña de un descenso en la incidencia de diabetes, que es independiente de la pérdida de peso. El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y reduce las concentraciones sanguíneas de la hormona. Diversos estudios de intervención han puesto de manifiesto que el ejercicio moderado reduce la progresión de TAG a diabetes entre un 30-58%<sup>23,24</sup>, si bien es difícil interpretar qué porcentaje se debe al

ejercicio y cuál a la modificación en los hábitos dietéticos.

### Factores dietéticos

Múltiples componentes de la dieta han sido relacionados con el desarrollo de diabetes y, sin embargo, los resultados no han sido suficientemente consistentes en muchos casos. En general, la ingesta de grasas poliinsaturadas, ácidos grasos omega-3, alimentos de bajo índice glucémico, fibra y vegetales parece ser beneficiosa<sup>25</sup>.

### Inflamación

La asociación entre diversos componentes del síndrome metabólico y valores elevados de la proteína C reactiva (PCR) refleja una nueva vía de investigación que indica que los fenómenos inflamatorios podrían estar implicados como nexo de unión entre la diabetes y la aterosclerosis. Estudios prospectivos han demostrado los valores elevados de PCR aumentan el riesgo de desarrollo de DM2<sup>26</sup>.

### Tabaco

Estudios publicados desde los años noventa demuestran que los fumadores tienen un riesgo entre 1,2 y 2,6 veces superior de desarrollar diabetes en comparación con los no fumadores, y este riesgo es independiente de la actividad física y la obesidad<sup>27</sup>. Adicionalmente, el cese del hábito tabáquico se asocia con una reducción del riesgo de diabetes que, aunque se aproxima al de la población no fumadora, permanece elevado al menos en los siguientes 10 años.

## MECANISMOS PATOGENICOS DE LA DIABETES

### Bases genéticas

La DM1 es el resultado de una reacción autoinmunitaria mediada por linfocitos T y determinada por factores genéticos y/o ambientales, que produce una destrucción selectiva de las células beta del páncreas. La influencia del factor genético viene definida por la mayor incidencia de DM1 en la población con antecedentes familiares, especialmente en casos de gemelos monocigóticos. En los casos de gemelos dicigóticos, el grado de concordancia oscila entre el 0 y el 13%<sup>28</sup>, lo que indica una baja penetrancia de los genes susceptibles.

Se ha asociado un amplio número de genes con el desarrollo de DM1, definiéndose como genes predisponentes, de modo que constituyen una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Los genes implicados con más frecuencia se relacionan con el sistema HLA de clase II, localizados

en el cromosoma 6p<sup>29</sup>. El gen de la insulina localizado en el cromosoma 11 también ha sido relacionado<sup>30</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, sólo unos pocos alelos del sistema HLA se utilizan para determinar la susceptibilidad individual. En ese sentido, hay un equilibrio entre alelos predisponentes o marcadores de riesgo, como HLA DRB1 04 y HLA DQ, y otro grupo de alelos protectores, como HLA DRB1 02 y DQB1<sup>31</sup>. La influencia tanto de unos como de otros en el desarrollo de la DM1 depende de factores como la raza, el grado de identidad HLA y la distribución geográfica de los alelos, entre otros.

La susceptibilidad genética es bien reconocida en el desarrollo de la DM2, de modo que la prevalencia en individuos con antecedentes familiares de primer grado es mayor de la esperada. Se piensa que mutaciones en múltiples genes están implicadas en el desarrollo de la enfermedad. La expresión de estas mutaciones podría estar influida por factores ambientales y constituiría el factor predisponente para el desarrollo de la DM2.

Se han estudiado muchos genes y, sin embargo, hasta el momento, pocos se han asociado claramente con un aumento de riesgo para el desarrollo de las formas más comunes de DM2. La pruebas científicas más sólidas indican que algunas mutaciones en el dominio N-terminal del PPAR- $\gamma$  se asocia con un menor índice de masa corporal, una mayor sensibilidad a la insulina y una reducción del 15% en el desarrollo de diabetes<sup>32</sup>. También se ha señalado que las mutaciones en el gen *Kir6.2*, implicado en la función de las células beta pancreáticas, pueden explicar un 12% del riesgo atribuible al desarrollo de DM2<sup>33</sup>. Sin embargo, lo más probable es que mutaciones en otros muchos genes puedan ser identificadas e implicadas en el futuro próximo.

## Marcadores inmunológicos

La reacción autoinmunitaria de la DM1 se acompaña de una respuesta humoral con la producción de autoanticuerpos. En el momento actual, los anticuerpos más utilizados en la clínica son los dirigidos frente a la insulina (IAA), descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y tirosina fosfatasa 2 (IA2). Desde el punto de vista predictivo, la presencia de los tres tipos en un mismo individuo prácticamente asegura el desarrollo de la enfermedad<sup>34</sup>. Sin embargo, cuando sólo se detecta uno de ellos, su valor predictivo no supera el 60%. Los anticuerpos IA2, cuando se detectan, suelen asociarse a una rápida evolución de la diabetes.

## Fenómenos metabólicos en la diabetes

### *Diabetes mellitus tipo 1*

En la DM1, la alteración más precoz, detectable incluso en la fase de prediabetes, es la alteración en la secreción precoz de insulina ante la sobrecarga de glu-

cosa intravenosa. Esta técnica es el marcador más sensible y, cuando su resultado se encuentra por debajo de 2 desviaciones estándar, predice el desarrollo de DM1 en un 80% de los casos.

### *Diabetes mellitus tipo 2*

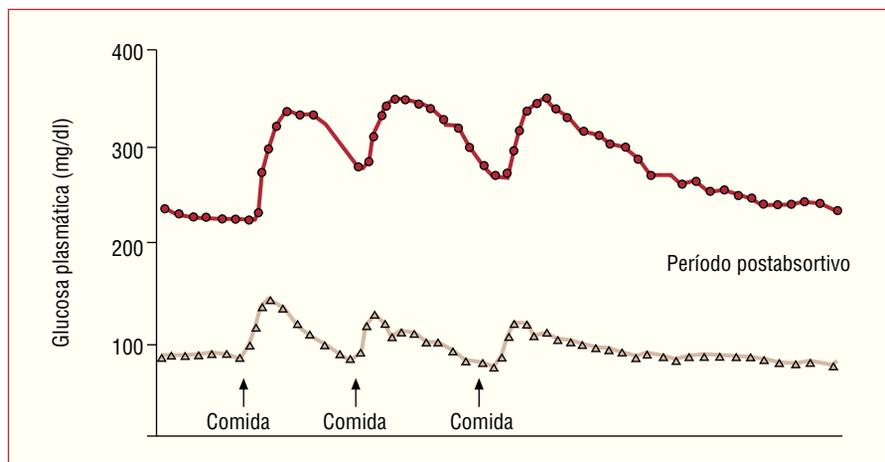
Sobre la base de una predisposición genética, los factores ambientales intervienen en mayor o menor medida sobre la resistencia insulínica y la disfunción de la célula beta, lo que da lugar al desarrollo de prediabetes y diabetes franca. Para la correcta comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la DM2, conviene realizar un breve repaso del metabolismo de los hidratos de carbono.

*Metabolismo de los hidratos de carbono.* Desde el punto de vista práctico, es muy importante comprender la homeostasis de la glucemia en las dos situaciones habituales, como son tras la ingesta y durante el ayuno.

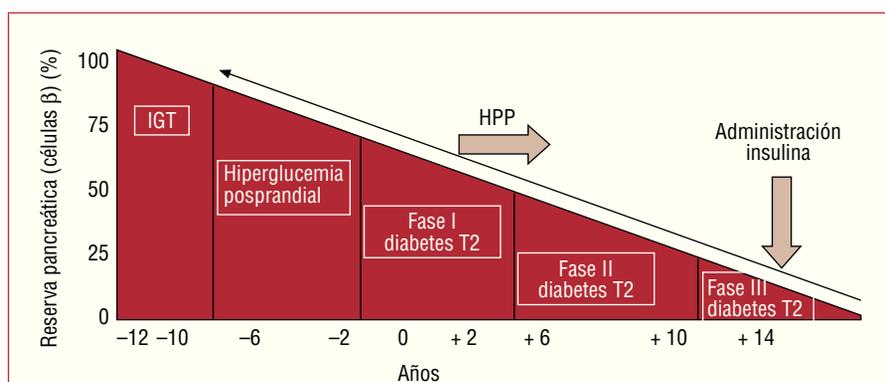
La hidrólisis de los hidratos de carbono en el tracto intestinal permite el paso de la glucosa desde la luz del intestino al torrente sanguíneo. Los valores de glucemia son un potente estímulo para la secreción de insulina, cuya acción permite la captación de glucosa por los tejidos periféricos, principalmente el músculo, el hígado y el tejido adiposo. En el hígado, el efecto de la insulina se traduce en la síntesis de glucógeno (neoglucogénesis).

Durante los períodos de ayuno, las necesidades de glucosa no pueden ser cubiertas a partir de la vía exógena. En consecuencia, y ante los valores circulantes bajos de insulina, se produce la glucogenólisis hepática y la neoglucogénesis a partir de las proteínas y los ácidos grasos. Estos fenómenos son de gran trascendencia, desde el punto de vista práctico, para el tratamiento del paciente diabético, ya que los valores basales de glucemia dependen fundamentalmente de la síntesis hepática y no de fuentes exógenas. En la figura 2 se observa el perfil habitual de la glucemia en un paciente diabético y en un no diabético, con las diferentes elevaciones posprandiales, en un régimen clásico de tres comidas. Podemos observar que el período dependiente de la síntesis endógena de glucosa supone unas 9 h (entre las 22.00-23.00 y las 7.00-8.00).

*Disfunción de la célula beta pancreática.* Como puede apreciarse en la figura 3, la disminución de los islotes de las células beta pancreáticas precede en el tiempo al desarrollo de la diabetes clínicamente manifiesta. De hecho, hasta que la masa de células beta no disminuye por debajo del 50%, no se altera la glucemia basal. Las causas de la reducción de la masa de células beta no son bien conocidas. Se ha señalado la presencia de un estado de apoptosis acelerada que podría, al menos de forma parcial, estar determinada ge-



**Fig. 2.** Perfil glucémico de 24 h. En la línea superior se refleja el perfil de un paciente diabético y en la inferior, el de un paciente normoglucémico en un régimen convencional de 3 comidas. Adaptado de Polonsky et al. *N Engl J Med.* 1988;318:1231-9.



**Fig. 3.** Evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2. La pérdida de células beta secretoras de insulina comienza unos 10 años antes de que la enfermedad sea clínicamente manifiesta. HPP: hiperglucemia posprandial; ITG: intolerancia a la glucosa.

néticamente. En análisis de autopsia se ha observado que la apoptosis era más intensa en pacientes diabéticos que en el grupo control<sup>35</sup>. Simultáneamente, se ha comprobado que la regeneración de las células beta no es mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, de modo que se establecería un desequilibrio entre destrucción y regeneración que podría conducir al desarrollo de la diabetes. Se han involucrado también factores ambientales como responsables de este desequilibrio entre apoptosis y regeneración:

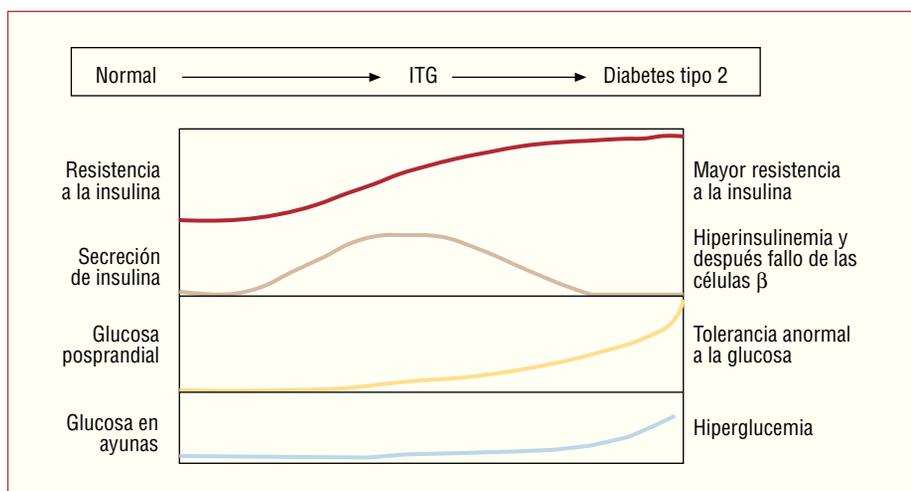
1. En primer lugar, se han encontrado depósitos de amiloide pancreáticos en el 90% de las autopsias de los pacientes diabéticos, que parecen potenciar la destrucción de las células beta<sup>36</sup>.

2. Los valores elevados de glucemia han sido involucrados en la patogenia de la DM2. Sin embargo, no parece que esta glucotoxicidad tenga un papel prioritario en las fases iniciales. Más aun, no parece que su papel sea decisivo en la evolución de la disfunción de la célula beta. Los resultados del estudio UKPDS<sup>37</sup> demostraron como la disfunción beta no se detenía en el grupo de intervención intensiva, aun cuando se alcanzaban controles aceptables de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

3. Lipotoxicidad. La acumulación de ácidos grasos libres (AGL) ha demostrado tener un efecto deletéreo sobre la funcionalidad de la célula beta pancreática. Se conoce cómo las células beta pancreáticas son capaces de adaptarse a valores elevados de AGL. Sin embargo, datos recientes han demostrado que, en presencia de hiperglucemia, los AGL inducen disfunción de las células beta. Se ha indicado que los ácidos grasos saturados incrementan la apoptosis y reducen la regeneración celular, mientras que los poliinsaturados producen el efecto inverso<sup>38</sup>. Además, la acumulación de AGL inhibe la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina.

Si bien hay un deterioro cuantitativo de las células beta, parece que no es suficiente para el desarrollo de DM2. Como consecuencia, se han descrito diversas alteraciones cualitativas de la función de la célula beta. En la DM2, los valores de proinsulina están anormalmente elevados, bien como consecuencia de una disfunción intrínseca, bien debido a una secreción excesiva de gránulos inmaduros ricos en proinsulina como respuesta al estado de hiperglucemia. También se han descrito alteraciones en la secreción basal pulsátil de insulina, una respuesta inadecuada en la secreción de insulina ante diferentes estímulos, un déficit de

**Fig. 4.** Relación entre la resistencia insulínica y la disfunción de las células beta pancreáticas. Adaptado de International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.



conversión de proinsulina en insulina y anomalías en la biosíntesis de insulina.

**Resistencia insulínica.** El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende de una correcta función secretora de insulina y de una capacidad efectora normal de ésta en los tejidos periféricos. Varios estudios demostraron que la hiperinsulinemia precedía a la hiperglucemia y la diabetes. La progresión desde un metabolismo de los hidratos de carbono normal hacia prediabetes y posteriormente diabetes se asocia a la resistencia insulínica (RI) y a la hiperinsulinemia<sup>39</sup>.

La RI se caracteriza por un déficit de acción de la insulina en los tejidos periféricos, aun en presencia de concentraciones sanguíneas elevadas (hiperinsulinemia). Las anormalidades fundamentales de la RI se hallan localizadas a la altura del posreceptor. La consecuencia durante el ayuno es que el déficit «funcional» de insulina estimula la síntesis hepática de glucosa, que es la principal causante de la hiperglucemia en ayunas. Esta hiperglucemia es a su vez un potente estímulo para la célula beta, segregándose una mayor cantidad de insulina. El resultado es un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia.

En las fases postabsortivas, la carga exógena de glucemia no es captada adecuadamente por los tejidos insulino-dependientes (adiposo y muscular), y el principal mecanismo de la hiperglucemia es posprandial. Esta alteración supone un estímulo para la liberación y la síntesis hepática de glucosa a partir de la glucogenólisis y la neoglucogénesis, así como para la secreción pancreática de insulina. Este hiperinsulinismo tiene un efecto tóxico per se que induce hipertensión, liberación de AGL y lesión endotelial, todos ellos factores predisponentes de aterosclerosis.

**Relación entre la disfunción de las células beta y la resistencia insulínica.** No se conoce con exactitud cuál es el defecto primario en la patogenia de la DM2.

El déficit primario de la célula beta condicionaría la respuesta secretora de insulina, de modo que se estimularía la producción hepática de glucosa y habría un déficit de captación de glucosa por los tejidos periféricos. Como consecuencia de la hiperglucemia, se produciría un estímulo para la secreción tardía de insulina que en las primeras fases daría lugar a una hiperinsulinemia compensadora. La hiperinsulinemia, a su vez, potenciaría la resistencia insulínica por un mecanismo dependiente del receptor. A medida que la célula beta se deteriora más, la hiperinsulinemia no es compensadora y aparece la hiperglucemia en ayunas (fig. 4).

Si la RI fuese el defecto inicial, la menor sensibilidad hepática y periférica induciría la producción hepática de glucosa y una menor captación de glucosa en el músculo y el tejido graso, lo que a su vez estimularía la secreción de insulina. Cuando este mecanismo se perpetúa, la célula beta fracasa en cubrir las necesidades de insulina y aparece la hiperglucemia, que a su vez actúa como un mecanismo potenciador de la RI.

**Papel del adipocito en la resistencia insulínica.** La RI está íntimamente relacionada con el tejido adiposo y, especialmente, con el depósito abdominal o centrípeto. El aumento de la grasa abdominal se relaciona con el número y el tamaño de adipocitos presentes, los cuales dependen del equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. La diferenciación de preadipocitos a adipocito maduro se produce por la exposición de los primeros a diferentes hormonas, como la insulina y los glucocorticoides, que actúan a través del receptor PPAR- $\gamma$  y del C/EBP- $\alpha$ <sup>40,41</sup>. El primero es necesario para la diferenciación celular, mientras que el segundo es imprescindible para la transformación en adipocito maduro sensible a la insulina.

Algunas hipótesis indican que la RI se inicia en el tejido adiposo<sup>42</sup>. La insulina inhibe la lipólisis del tejido adiposo; en consecuencia, el defecto secretor de insulina podría estimular esta lipólisis y aumentar la li-

beración de AGL. Los valores elevados de AGL disminuyen la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular, lo que da lugar a hiperglucemia. Además, estimulan la neoglucogénesis e inhiben el catabolismo de la insulina, mecanismos que inducen hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia.

Los adipocitos también pueden influir en la RI a través de su función endocrina. En contra de lo que se creía hasta hace poco tiempo, no sólo son un depósito de triglicéridos, sino que tienen una intensa actividad secretora de moléculas biológicamente activas, como leptina, adiponectina o resistina. La leptina parece ser que regula la ingesta alimentaria y la RI en el tejido muscular, mientras que la resistina se opone a la acción de la insulina y se encuentra elevada en sujetos obesos. De forma similar, la adiponectina, cuya concentración está disminuida en los sujetos obesos, reduce la RI por medio de la oxidación de los AGL<sup>43,44</sup>.

En resumen, la obesidad centrípeta, definida por la localización abdominal del tejido adiposo, ejerce un papel central en la génesis y mantenimiento de la RI por diferentes mecanismos ligados a la función metabólica y endocrina de los adipocitos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes mellitus y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
- Green A, Gale EAM, Patterson C. The EURODIAB Subarea A Study Group. Wide variation in the incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: The Eurodiab ACE Study. *Lancet*. 1992;339:905-9.
- Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, for the Finnish Childhood Diabetes Registry Group. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care*. 1999;22: 1066-70.
- Rewers M, La Porte RE, King H, Tuomilehto J. Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *World Health Stat Q*. 1988;41:179-89.
- The DECODE Study Group. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-9.
- The DECODA Study Group. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:1770-80.
- Franch Nadal J, Álvarez Torricas JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:607-11.
- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993;101:609-12.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Godoy A, Lloveras G, Salleras LI. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerant test-based population study. *Diab Res Clin Practice*. 1999;43:33-40.
- De Pablos Velasco PL, Martínez Martínez FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population: comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guia Study*. *Diabetes Med*. 2001;18:235-41.
- Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias. *Rev Clin Esp*. 2002;202:423-9.
- Karvonen M, Viik-Keijander M, Moltchanova E, Libman I, La-Porte R, Tuomilhto J, for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26.
- Gujral JS, McNally PG, Botha JL, Burden AC. Childhood onset diabetes in the white and South Asian population in Leicestershire, UK. *Diabet Med*. 1994;11:570-2.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a dutch population. *The Hoorn Study*. *JAMA*. 2001;16:2109-13.
- Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*. 1998;41:1263-9.
- Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1996;124:164-9.
- Amenabar J, García López F, Robles NR, Sancho R. Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología*. 2000;20:34.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes mellitus. En: Soria B, coordinador. *Abordaje integral de la diabetes*. Barcelona: Editorial Bernat Soria; 2006. p. 19-30.
- Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 1997;146:214-22.
- Hayashy T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNelly MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-5.
- Toumletho J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Illane-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
- Wolever TM, Hamad S, Gittelsohn J, Gao J, Hanley AJ, Harris SB, et al. Low dietary fiber and high protein intakes associated with newly diagnosed diabetes in a remote aboriginal community. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:1470-4.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001;50:2384-9.
- Patja K, Jousilathi P, Hu G, Valle T, Qiao Q, Toumletho J. Effect of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-age Finnish men and women. *J Intern Med*. 2005;258:356-62.
- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ*. 1999;318:698-702.
- Singal DP, Blajmann MA. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1973;22:429-32.
- Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984;33:176-83.

31. Kupila A, Muona P, Simmel T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, et al. Feasibility and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based cohort. *Diabetologia*. 2001;44:290-7.
32. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn C. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med*. 1998;339:953-9.
33. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a metaanalysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998;41:1511-5.
34. Schatz D, Krisher J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest*. 1994;93:2403-7.
35. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increase beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102-10.
36. Westermark P, Wilander E. The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1978;15:417-21.
37. The UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
38. Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta cell turnover and function. *Diabetes*. 2001;50:69-76.
39. Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. En: Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell; 2003. p. 22-1.
40. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac and adipose tissue development. *Mol Cell*. 1999;4:585-95.
41. Wang ND, Finegold MJ, Bradley A, Ou CN, Abdelsayed SV, Wilde MD, et al. Impaired energy homeostasis in C/EBP alpha knockout mice. *Science*. 1995;269:1108-12.
42. Smith U. Impaired («diabetic») insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance-is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:897-904.
43. Friedman JM. Leptin, leptin receptors and the control of body weight. *Nature*. 1998;395:763-70.
44. Arita Y, Hihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.