

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DIABETES MELLITUS

“un problema de salud”

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

HUMBERTO REYES SALGADO

MÉXICO, D.F.

AÑO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

| | |
|---------------|--|
| Presidente | Prof. Ma. de los Ángeles Granados Silvestre. |
| Vocal | Prof. Marta Alicia Menjivar Iraheta. |
| Secretario | Prof. María Guadalupe Ortíz López. |
| 1er. Suplente | Prof. Luz María Valdéz Gómez. |
| 2do. Suplente | Prof. Ana Valeria Martínez Silva. |

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 202
Edificio B, Facultad de Química, UNAM

Asesora de tema

Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta

Sustentante

Humberto Reyes Salgado

A mis padres

Don Alfonso Reyes C. (†) y Doña Esperanza Salgado R.

Con profundo respeto, amor y agradecimiento

*Gracias por ser mis padres,
por sus reproches y consejos.
Por el bien que me enseñaron,
y de mi ser siempre cuidaron.*

*Por ser padres bondadosos,
llenos de paz y sabiduría.
Porque amaron la verdad,
justicia, y rectitud en demasía.*

*Por ser mis padres amados,
y enseñarme la caridad.
Sentimientos nobles los cubren,
y no conocieron la maldad.*

*Su amor incalculable,
mis faltas pudo olvidar.
Porque el amor de los padres,
no se puede igualar*

*Por sus palabras de aliento,
en mis momentos más tristes.
Por su silencio elocuente,
que me calmó dulcemente.*

*Por instruirme en la vida,
y enseñarme a no mentir.
Por ocuparse por mis problemas
y recompensa no pedir.*

*Por enseñarme nobles valores:
amor, rectitud y compasión.
Justicia, desinterés, trabajo,
caridad, verdad y perdón.*

*Porque siempre estuvieron ahí
tendiéndome su cálido abrazo.
Por ser modelo en mi vida,
por siempre creer en mí.*

Mamá y papá, muchas gracias

A mi esposa

Verónica

Con todo mi amor

*Y Dios te hizo un día,
a su imagen, con ilusión.
No para hacerme compañía,
sino para ser mi bendición.*

*Tu belleza es incomparable,
tu sonrisa, sin igual.
Eres perfección interminable,
con tu pureza angelical.*

*Tienes la sangre fría,
y defiendes sin temor.
Nos proteges noche y día,
y lo haces con honor.*

*Eres madre, amiga y esposa,
creada con ternura y amor.
Eres una mujer amorosa,
... simplemente, la mejor.*

*Eres fuego, pasión y fantasía,
hechizo que penetra por las venas.
Eres fuente inagotable de alegría,
elixir que cura penas.*

*Tus palabras son musicales,
tu actitud, fuente de inspiración.
Tus caricias son angelicales,
Verónica, mereces devoción.*

*Eres sincera y honesta,
verdad y compañera en el dolor.
Eres la mujer perfecta,
la pureza misma del amor.*

*Para ti, la más bella de las reinas,
pido, bendición y protección.
Gracias, muchas gracias,
dueña de mi corazón.*

A mis hijos e hija

Carlos Humberto, Itzel Ibis Verónica, César Humberto

Daniel Humberto

*“no dejen apagar el entusiasmo, virtud tan valiosa como necesaria;
trabajen, aspiren, tiendan siempre hacia la altura”
(Rubén Darío)*

A mis hermanos y hermanas

Alfonso, Leticia, Jesús Javier, Manuel, Hilda, René y Martín Luis

Iresema Vianney

*“la madurez del hombre es haber vuelto a encontrar la seriedad con que jugaba cuando era niño”
(Nietzsche)*

Al Dr. Clemente Andrés Rivera

Con respeto, admiración y agradecimiento.

*“No es la sangre y la carne, sino el corazón, lo que nos hace padres e hijos”
(Christoph Friedrich von Schiller)*

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|-----------|
| Objetivo | 1 |
| I. Síndrome metabólico | |
| Definición. | 2 - 7 |
| Diagnóstico y tratamiento. | 7 - 11 |
| II. Diabetes mellitus | |
| Historia. | 12 - 15 |
| Definición. | 15 - 16 |
| Clasificación. | 17 - 26 |
| III. Glucólisis, Glucogénesis, Glucogenólisis y Gluconeogénesis. | 27 - 33 |
| IV. Glándulas endocrinas. | 34 - 42 |
| V. Papel del páncreas en el metabolismo. | 43 - 50 |
| VI. Papel del hígado en el metabolismo. | 51 - 53 |
| VII. Regulación de la secreción de insulina por glucosa. | 54 - 57 |
| VIII. Receptores de Insulina. | 58 - 59 |
| IX. Transportadores de glucosa. | 60 - 64 |
| X. Sitio de acción de la Insulina. | 65 - 66 |
| XI. Mecanismos de señalización intracelular de la insulina. | 67 - 73 |
| XII. Metabolismo de los nutrientes. | 74 - 79 |
| XIII. Ruta metabólica de carbohidratos, lípidos y aminoácidos. | 80 - 85 |
| XIV. Genética de la diabetes mellitus. | 86 - 98 |
| XV. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2. | 99 - 109 |
| XVI. Epidemiología de la diabetes mellitus. | 110 - 114 |
| XVII. Factores de riesgo para diabetes mellitus. | 115 - 116 |
| XVIII. Mecanismos de daño celular. | 117 - 120 |
| XIX. Complicaciones de la diabetes mellitus. | 121 - 131 |
| XX. Signos y síntomas de la diabetes mellitus. | 132 - 133 |
| XXI. Diagnóstico de la diabetes mellitus. | 134 - 163 |
| XXII. Tratamiento de la diabetes mellitus. | 164 - 174 |
| Conclusiones | 175 - 178 |
| Bibliografía | 179 - 192 |

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

| | | |
|-----------|---|-----|
| Tabla 1 | Factores de riesgo para el síndrome metabólico..... | 4 |
| Figura 1 | El síndrome metabólico..... | 5 |
| Gráfica 1 | Porcentaje de obesidad en México..... | 6 |
| Tabla 2 | Signos del síndrome metabólico..... | 8 |
| Figura 2 | Evolución natural de la diabetes mellitus..... | 16 |
| Tabla 3 | Factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional..... | 22 |
| Tabla 4 | Defectos monogénicos de las células beta..... | 23 |
| Figura 3 | Cascada enzimática de la glucólisis..... | 29 |
| Figura 4 | Cascada enzimática de la glucogénesis..... | 30 |
| Figura 5 | Cascada enzimática de la glucogenólisis..... | 31 |
| Figura 6 | Glucólisis, glucogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis..... | 33 |
| Tabla 5 | Hormonas producidas por el tejido adiposo..... | 36 |
| Figura 7 | Receptores de leptina..... | 37 |
| Figura 8 | Efecto unión leptina-receptor..... | 39 |
| Figura 9 | Desarrollo pancreático..... | 46 |
| Figura 10 | Diferenciación células pancreáticas..... | 47 |
| Figura 11 | Formación de insulina..... | 50 |
| Figura 12 | Dibujo del hígado..... | 51 |
| Figura 13 | Regulación de la secreción de insulina en la célula beta por glucosa..... | 57 |
| Figura 14 | Estructura del receptor de insulina..... | 59 |
| Figura 15 | Transducción de señal en la acción de la insulina..... | 69 |
| Figura 16 | La Insulina. Desde su receptor hasta el transportador Glut-4..... | 72 |
| Figura 17 | Mecanismo propuesto para la entrada de glucosa a la célula..... | 73 |
| Figura 18 | Absorción de glucosa..... | 77 |
| Figura 19 | Rutas metabólicas de la glucosa-6-fosfato en el hígado..... | 81 |
| Figura 20 | Rutas metabólicas de los lípidos..... | 83 |
| Figura 21 | Rutas metabólicas de los aminoácidos..... | 85 |
| Figura 22 | Interacción de genes y ambiente..... | 88 |
| Tabla 6 | Factores de riesgo para la diabetes mellitus..... | 116 |
| Figura 23 | Complicaciones de la diabetes mellitus..... | 122 |
| Tabla 7 | Factores de riesgo para DMG..... | 141 |

| | | |
|----------|---|-----|
| Tabla 8 | Criterios diagnósticos para DMG..... | 142 |
| Tabla 9 | Criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus..... | 143 |
| Tabla 10 | Valores de glucosa plasmática y su significado clínico..... | 144 |
| Tabla 11 | Valores de referencia hemoglobina glicosilada..... | 146 |
| Tabla 12 | Examen general de orina..... | 157 |
| Tabla 13 | Valores normales de colesterol total..... | 159 |
| Tabla 14 | Valores normales de triacilglicérols..... | 161 |
| Tabla 15 | Estimación de requerimientos energéticos diarios..... | 166 |
| Tabla 16 | Principales fármacos empleados en diabetes mellitus y sus acciones..... | 172 |
| Tabla 17 | Abordaje terapéutico en diabetes mellitus..... | 174 |

OBJETIVO

En el presente trabajo monográfico se exponen de manera amplia y actualizada los pormenores de la diabetes mellitus, que sin lugar a dudas, representa un grave problema de salud en México por los daños físicos, económicos, y el franco deterioro de la calidad de vida.

La información y el conocimiento de cualquier patología son fundamentales para lograr el éxito en su tratamiento; por ello, el objetivo de este trabajo es ofrecer las medidas correspondientes que ayuden a fortalecer los procedimientos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus para evitar así complicaciones que podrían derivar no sólo en mayores gastos en la atención médica, sino en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Una de las dificultades que se presenta durante el tratamiento de la diabetes mellitus es que los pacientes que la padecen no incorporan fácilmente un procedimiento de autocuidado, en parte por desinformación de su padecimiento; por ello es necesario promover un abordaje terapéutico multidisciplinario, centrado en el paciente, donde se le insista asumir una actitud consciente y proactiva.^[1]

Esta presentación está dirigida a estudiantes y profesionales de la salud y podrán utilizarla como una herramienta de consulta sobre la diabetes mellitus, ya que en ésta, se presentan aspectos fisiológicos, bioquímicos, terapéuticos y estadísticos de este padecimiento que sin lugar a dudas representa un grave problema de salud no sólo en México sino a nivel mundial.

¹ Alpizar Salazar M. Guía para el Manejo Integral del Paciente Diabético. Pag. 10-15

CAPÍTULO I

SÍNDROME METABÓLICO

1. Definición.

Los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas han cambiado por completo nuestra capacidad para satisfacer necesidades, atender enfermedades o comunicarnos, pero también se han acompañado del nada halagador avance de padecimientos relacionados con dieta inadecuada, obesidad y falta de actividad física, que de una u otra forma, se traduce en muerte prematura y gastos de hospitalización que familias y sistemas de salud deben solventar.

En concreto, se hace referencia a problemas de salud como hipertensión arterial crónica (más de 1 billón de personas en el mundo sufren este problema),^[1] diabetes mellitus (en el año 2003 había 194 millones de personas diabéticas en el mundo; en el año 2007, 246 millones, y se estima que para el año 2025 habrá 380 millones),^[2] y dislipidemias o aumento de colesterol, triacilglicérolos o ambos en la sangre, la cual provoca la formación de placas de grasa en venas y arterias que favorecen la obstrucción o ruptura de vías sanguíneas que nutren al cerebro y corazón, ocasionando la muerte de alguna parte de sus tejidos (infarto).

En conjunto, estas enfermedades son responsables sólo en México (según datos estadísticos del IMSS) de aproximadamente 44.1 % de las muertes masculinas y 44.7 % de los decesos en mujeres,^[3] por lo que no es extraño que importantes investigaciones médicas y estadísticas se enfoquen a obtener información que ayuden a detectar factores de riesgo y detener su avance en edades tempranas.

Al hablar de diabetes mellitus, es fundamental hacer referencia al Síndrome Metabólico (SM), pues la diabetes mellitus puede formar parte de este problema de salud que aqueja a la humanidad y que, como se detallará más adelante, se observa que cada día se acentúa debido a las condiciones físicas, ambientales, tecnológicas y nutricionales que prevalecen en nuestras sociedades hoy en día más desarrolladas.

¹ Chobanian AB, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), JAMA 2003; 289:2560-72

² Diabetes prevalence. International Diabetes Federation. www.idf.org, consultado: mayo 2008

³ IMSS, Dirección de prestaciones médicas, División técnica en información estadística en salud. www.imss.gob.mx

Problemas de salud tan grave como hipertensión arterial, diabetes, obesidad y dislipidemias originan en común el síndrome metabólico, entidad cada vez más frecuente que se debe a factores genéticos, ambientales e inactividad física.

Justamente, las investigaciones médicas permitieron descubrir la existencia del síndrome metabólico; el cual se refiere a una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias patologías vinculadas con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo, según el grado de la resistencia a la insulina, y cuya consecuencia final es un mayor riesgo cardiovascular y la muerte. Desde hace tiempo el término de síndrome metabólico se ha utilizado con frecuencia en la investigación y la clínica; sin embargo, su definición no ha sido establecida por completo,^[4] sin embargo, se sabe que, conforme se estudie más a fondo, permitirá no sólo mejorar los tratamientos, sino también llevar a cabo acciones preventivas.

Al respecto, la presidencia del comité interdisciplinario de diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares A.C., informa que “al menos el 35 % de la población mexicana sufre síndrome metabólico, y si estos millones de personas no reciben tratamiento, desarrollaran diabetes o enfermedades del sistema circulatorio que reducirán importantemente su calidad de vida”. Este numeroso grupo ignora que sufre síndrome metabólico porque no hay síntomas tan evidentes o visibles como pudieran ser dolor de cabeza o de estómago que llamen la atención del paciente; éste es un proceso silencioso, que dura años pero que, sin exagerar, es ya un problema de salud pública del que es necesario informar de manera eficiente a la población y a los sistemas de salud, ya que el peor enemigo que tenemos, si no hay intervención adecuada, es el tiempo.^[5]

El síndrome metabólico también conocido como síndrome X, síndrome de difusión cardiometabólica o insulinoresistencia, fue reconocido desde las primeras décadas del siglo XX no como una única enfermedad, sino como un conjunto de patologías específicas que son a su vez factores de riesgo cardiovascular y que pueden aparecer en forma simultánea y/o progresiva en el individuo; entre éstas podemos citar a la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes mellitus (recientemente se ha integrado la microalbuminuria y las alteraciones pro-coagulantes).^[6] El surgimiento de dichos trastornos es favorecido por factores de riesgo citados en la tabla 1.

Se sabe que la primera falla que ocurre en el organismo, en cuanto al síndrome metabólico, es una producción deficiente de insulina (hormona generada por el páncreas que ayuda a que la glucosa sea absorbida y utilizada

⁴ Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal Diabetes Care 2005;28:2289-2304

⁵ Aguilar Salinas C. Boletín de Práctica Médica Efectiva. INSP Pag. 1-6

⁶ González Chávez A. Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del Síndrome Metabólico. Revista Mexicana de Cardiología 2002;13:4-30

como alimento por las células), y todos los factores citados en la tabla 1 han sido identificados como aquellos que interfieren en la adecuada producción y buen funcionamiento de dicha hormona.

Tabla 1: Factores de riesgo para el síndrome metabólico

| Factores de riesgo para el Síndrome Metabólico |
|--|
| Antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial, infarto en corazón (miocardio) y cerebro (accidente cerebro-vascular). |
| Exceso de grasas en el organismo, sobre todo en abdomen. |
| Alimentación alta en grasas y azúcares simples. |
| Falta de ejercicio y actividad física (sedentarismo). |
| Mal manejo del estrés. |
| Fumar y beber alcohol. |

(fuente: Alpizar Salazar M. Guía para el Manejo Integral del Paciente Diabético)

Grasas y glucosa son empleadas por el organismo para obtener energía, pero su exceso en la sangre, fomentado por dieta inadecuada y falta de actividad física, hacen que el páncreas genere más insulina (hiperinsulinemia) en un intento por controlar los niveles elevados de este carbohidrato. Sin embargo, esta sobreproducción de insulina provoca una respuesta tisular menor a la esperada.

La insulina es como “una llave” que abre la pared de las células permitiendo el paso de nutrientes, pero si esta llave es deficiente, la glucosa no entra y queda en el torrente sanguíneo, donde causa serios problemas. Este fenómeno se conoce como resistencia a la insulina o insulinoresistencia y es el origen del síndrome metabólico. Cabe señalar que este panorama se acentúa con el consumo de alcohol y tabaco, ya que son sustancias que dañan la generación de la hormona y aumentan los azúcares en la sangre.

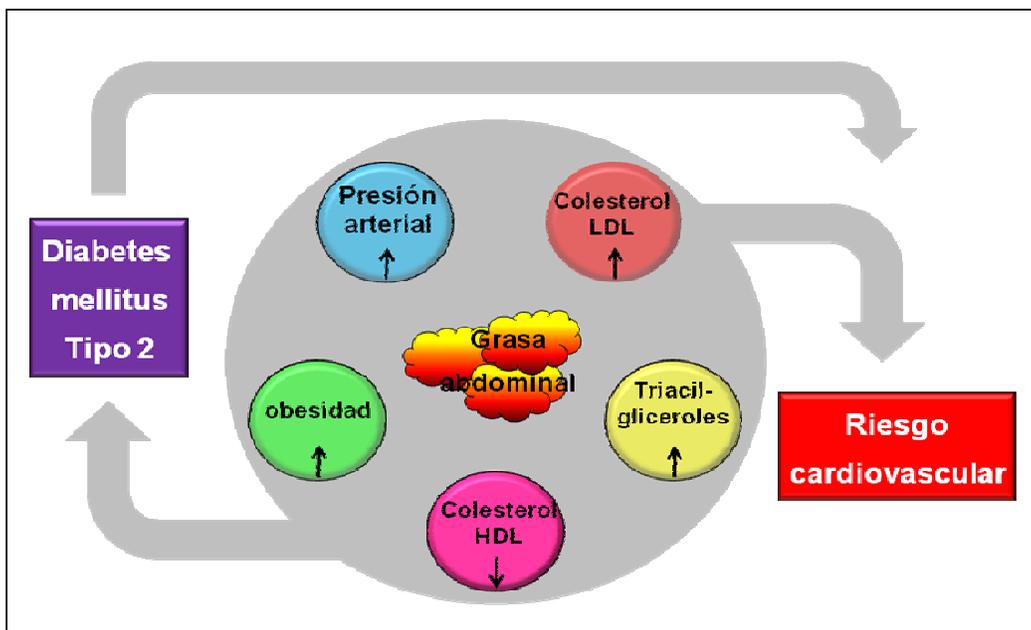
La resistencia a la insulina es el inicio de un “efecto dominó”, pues la glucosa no utilizada se degrada por la vía de la glucólisis para sintetizar lípidos, formando ácidos grasos que a su vez se incorporan a

triacilgliceroles y colesterol.⁷ Estos lípidos son transportados hacia los diferentes tejidos a través de lipoproteínas plasmáticas, sin embargo, el aumento de éstas, particularmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL), puede ocasionar un taponamiento de venas y arterias (ateroma) endureciéndolas y provocando la aterosclerosis; aunado a esto, factores genéticos y el mal manejo del estrés hacen que el corazón realice mayor esfuerzo para bombear la sangre, por lo que la presión en las paredes de venas y arterias aumenta, dando origen a hipertensión arterial.

Con el tiempo y la falta de medidas preventivas hace que este panorama empeore, y dependiendo del organismo de cada persona, algunos de estos problemas se harán más notorios y condicionaran el surgimiento de padecimientos mayores. Así, cuando el sobreesfuerzo por producir insulina agota al páncreas o su secreción es deficiente se diagnostica diabetes; en tanto que el taponamiento o ruptura de vasos sanguíneos en corazón o cerebro derivado de una alta concentración de lípidos y favorecido por tensión sanguínea alta, puede provocar infarto al miocardio y accidente cerebrovascular.

En la figura 1 se representa la relación existente entre las diversas entidades que conforman el síndrome metabólico:

Figura 1: El síndrome metabólico

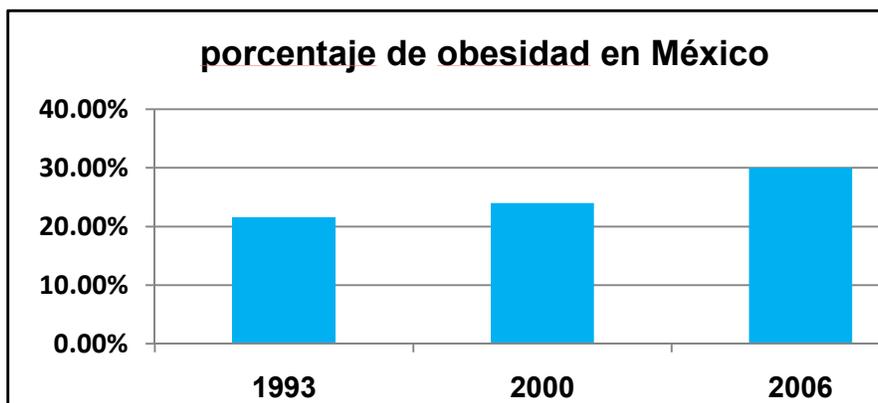


(fuente: The metabolic syndrome, Eckel RH, Grundy SM. Lancet 2005;365:1415-28)

⁷ Nelson L. David, Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} edición, Año 2000. Pag.870

Sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca del 70 % de la población (71.9 % mujeres y 66.7 % hombres) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad (IMC \geq 30) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5 %, mientras que con datos de la ENSA 2000 (Encuesta Nacional de Salud 2000) se observó que 24 % de los adultos en nuestro país la padecían; actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006), se encontró que alrededor de 30 % de la población mayor de 20 años (34.5 % mujeres y , 24.2 % hombres) tiene obesidad (gráfica 1).^[8]

Gráfica 1: Porcentaje de obesidad en México



(fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Secretaría de Salud México)

Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo debido a que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, diabetes y cáncer.

La prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7 %, y fue mayor en las mujeres (7.3 %) que en los hombres (6.5 %). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5 %, (14.2 % en mujeres y 12.7 % en hombres). En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2 %, (21.3 % en mujeres y 16.8 % en hombres). La prevalencia general de diabetes (que incluye el

⁸ Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Secretaría de Salud México 2006. Pag. 70-81

hallazgo a partir de la encuesta) encontrada por ENSANUT 2006 será presentada una vez que se cuente con el análisis de laboratorio de los sueros obtenidos durante el levantamiento de esta encuesta nacional.^[9]

Por otro lado, la prevalencia de hipertensión arterial en la población de 20 años o más resultó de 30.8 %. En las mujeres, el porcentaje obtenido por diagnóstico médico previo fue mayor (18.7 %) que el mismo tipo de diagnóstico realizado en los hombres (11.4 %). Una relación inversa se observó en el hallazgo de hipertensión por la encuesta, con 20.1 % en hombres y 12.1 % en mujeres. Más del 50 % de los hombres a partir de los 60 años presenta hipertensión arterial, mientras que, en las mujeres, esta patología se presenta en casi 60 % para el mismo periodo de edad. Es importante destacar que la mayor parte de los diagnósticos en las mujeres eran ya conocidos por ellas, mientras que la mayor parte de los hombres fueron diagnosticados en el levantamiento de esta encuesta.

Así mismo, el diagnóstico médico previo de colesterol alto fue referido por 8.5 % de los adultos, en mayor proporción por las mujeres (9.3 %) que por los hombres (7.6 %). El hallazgo de niveles por arriba de los 200 mg/dl de colesterol total durante la ENSANUT 2006 lo presentaron, adicionalmente el 18 % de los adultos; en este caso, también las mujeres presentaron mayor prevalencia (19.5 %) que los hombres (15.1 %). Así, la prevalencia general de hipercolesterolemia es de 26.5 % (28.8 % correspondiente a mujeres y 22.7 % a hombres).^[9]

2. Diagnóstico y tratamiento.

Por fortuna, tan desfavorable panorama a futuro puede ser revertido cuando hay diagnósticos y tratamientos oportunos. Es importante conocer los signos y síntomas de las patologías que integran el síndrome metabólico para prevenir daños severos en la fisiología y la calidad de vida. Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida un papel fundamental.

El síndrome metabólico se diagnostica cuando se presentan tres o más de estas manifestaciones,^[10] pero debido a la dificultad de conocer algunas de ellas, el especialista aconseja a todo individuo tomar la medida de su cintura y si cumple o rebasa los parámetros indicados, acudir al profesional de la salud para efectuar los

⁹ Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2006. Pag. 81-82

¹⁰ Flores H, Palacio A, Tamariz L. Diabetes Voice, mayo 2008;vol 53: numero especial

estudios pertinentes e iniciar tratamiento preventivo. En la tabla 2 se detallan los principales signos que comprenden el síndrome metabólico.^[11]

Tabla 2: Signos del síndrome metabólico

| Signos del síndrome metabólico | Valores |
|---|--|
| Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura) | > 90 cm. en hombres > 80 cm. en mujeres. ^[12] |
| Índice de masa corporal (IMC) ^[13] (se calcula dividiendo el peso paciente en kilogramos, entre el cuadrado de su estatura en metros) | IMC \geq a 27 Kg/m ² en hombres IMC \geq a 25 Kg/m ² en mujeres |
| Presión arterial | \geq 130 / 85 mm de Hg |
| Niveles plasmáticos de glucosa en ayuno | \geq 100 mg/dl. |
| Niveles plasmáticos de triacilgliceroles | \geq 150 mg/dl. |
| Niveles plasmáticos de colesterol HDL | < 40 mg/dl en hombre < 50 mg/dl en mujeres. |

(fuente: Harrison´s. Principles of Internal Medicine)

El abordaje del tratamiento del paciente con síndrome metabólico debe ser integral y el tipo de intervención podrá hacerse a nivel de prevención primaria o secundaria dependiendo del estado evolutivo del paciente. Es importante hacer notar que en cualquiera de los estadios de evolución, el tratamiento nutricional debe tener objetivos precisos a corto y largo plazo, como son: mantener el peso ideal o razonable, restricción calórica en el caso de sobrepeso u obesidad, para reducción de peso con un equilibrio en el aporte de macro y micronutrientes en la composición de un plan alimentario.

¹¹ Harrison´s Principles of Internal Medicine sixteenth Edition 2005 McGraw-Hill New York. Cap. 32. Pag. 1432

¹² Lara Esqueda A. Programa del adulto y del anciano. Secretaría de Salud. Comunicado de prensa No. 740 diciembre del 2005.

¹³ Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad.

Con respecto a la prevención secundaria, las evidencias señalan que la resistencia a la insulina está vinculada con las patologías que integran el síndrome metabólico y con la morbimortalidad de la enfermedad aterosclerosa que suele ser su consecuencia. Por tanto, el tratamiento de la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y dislipidemias debe iniciarse de manera inmediata para lograr las metas en el control de cada patología. Por ello, la recomendación de los especialistas radica en cumplir con puntos específicos que han demostrado su efectividad:

a) Hacer ejercicio aeróbico:

Correr, bailar, andar en bicicleta o realizar deportes en conjunto que obligan a una intensa actividad en pulmones y corazón, a la vez de que aumentan la capacidad de trabajo del sistema circulatorio y regulan niveles de grasa, glucosa y tensión arterial. Para fines prácticos, se estima que es suficiente caminar 45 minutos diariamente. Se puede afirmar que el sedentarismo, particularmente mirar televisión está asociado tanto al riesgo de obesidad como de diabetes tipo 2. Diversos estudios muestran que incluso el ejercicio ligero y moderado puede disminuir considerablemente el riesgo de estas afecciones y que se debe hacer un mayor hincapié no sólo en la práctica de ejercicio, sino en la eliminación de los hábitos de sedentarismo.^[14]

b) Mejorar la alimentación:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que sólo 30 % o menos del total de alimentos consumidos sean de origen animal, dando preferencia a carne libre de grasa, pescado o aves, incrementar el consumo de cereales, frutas verduras en la dieta. Cualquier duda al respecto debe ser consultada a un nutriólogo para obtener mejores resultados.

c) Disminución de peso corporal:

Los beneficios derivados de pérdida de grasa abdominal son notables no sólo en la disminución de colesterol dañino en sangre, sino también en la hipertensión arterial.

d) Terapia farmacológica:

Es indispensable que si se ha establecido el uso de un medicamento, este se administre según la prescripción médica, y también que se erradiquen sustancias nocivas para la producción y el funcionamiento de la insulina,

¹⁴ Hu B. Frank, et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. JAMA 2003; 289: 1785-1791.

en concreto, alcohol y tabaco. Al respecto de este punto, se define apego al tratamiento como la conducta del paciente que coincide con la prescripción médica, en términos de tomar los medicamentos, seguir las dietas o transformar su estilo de vida. El apego al tratamiento es importante para evaluar la evolución clínica, ya que una alianza terapéutica entre el paciente y el médico es necesaria para el éxito del tratamiento. Existen diversas técnicas para medir el apego al tratamiento farmacológico, como la cuantificación directa del fármaco en sangre u orina, entrevista al paciente y el conteo de tabletas, entre otras. La falta de apego al tratamiento implica grandes erogaciones económicas, ya que más de 10 % de los ingresos hospitalarios se deben a esta causa.^[15] Los factores de riesgo para el no apego terapéutico son los relacionados con el paciente, la enfermedad, el médico tratante, el lugar donde se prescribe el tratamiento y el medicamento en sí. Los estudios sobre este tema muestran que es del 50 % el cumplimiento en enfermedades crónicas, y en enfermedades agudas, como la diarrea varía entre 31 y 49 % con los siguientes factores de riesgo asociados: 1) desconocimiento de la enfermedad, 2) desconfianza de la capacidad del médico, 3) duración de la consulta menor a cinco minutos, 4) falta de comprensión de las indicaciones médicas, 5) escolaridad baja, 6) estado civil y 7) intolerancia a los medicamentos. Otro de los factores asociados con no apearse al tratamiento terapéutico, es el uso de plantas o productos de origen animal a los cuales les son atribuidas propiedades medicinales. Es necesario enfatizar al paciente la aceptación de su padecimiento e identificar los trastornos afectivos y de ansiedad que ello implica, ya que su manejo adecuado también se asocia con una mejoría en la calidad de vida y en el apego terapéutico. La trascendencia económica del consumo inadecuado de fármacos es indiscutible y es un auténtico reto para los administradores de las instituciones de salud, debido al derroche económico que hacen los pacientes; en estudios realizados con este propósito, se encontró un consumo menor al 75 %.^[16]

La Importancia de atender a tiempo este problema radica en dos motivos; en primer término, porque diabetes mellitus, hipertensión arterial e infartos tienen un costo social muy alto, al grado que su atención absorbe 25 % del presupuesto del IMSS,^[17] pero sobre todo, porque el síndrome metabólico, aún en sus primeras etapas, incrementa notablemente la posibilidad de fallecer debido a problemas del sistema circulatorio.

Para finalizar, el síndrome metabólico debe ser considerado como una entidad clínica incurable pero controlable. Bajar del 5 al 10 % del peso habitual, disminuye la presión arterial, mejora el perfil de grasas y glucosa, y aminora la probabilidad de obstrucción o ruptura de vasos sanguíneos. Educación, alimentación y ejercicio son las herramientas con que se cuenta, por lo que en conclusión, se puede mencionar que el tratamiento del síndrome metabólico se basará en la realización de un plan de alimentación, ejercicio y

¹⁵ Mason B, Matsuyama J, Jue S. Adherence consistency across treatment regimens. *Latters Diabetes Care* 1994;17:347-348.

¹⁶ Durán Varela B, Rivera Chávira B, Franco Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Salud Pública México* 2001;43(3):233-236

¹⁷ www.imss.gob.mx. Boletín No. 259 14 de junio del año 2007

cambios en el estilos de vida, cuyo objetivo será mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas.

De todas las patologías que comprende el síndrome metabólico ahora se hará referencia a la diabetes mellitus, que como se mencionó, realmente representa un serio problema de salud no sólo en México sino en el mundo, de tal suerte que se está considerada como una pandemia.

CAPÍTULO II

DIABETES MELLITUS

1. Historia.

La primera referencia de la diabetes mellitus (DM) se atribuye al más famoso de los papiros, el de Ebers, encontrado por George Ebers en 1872 cerca de Thebes (hoy Luxor, Egipto) y que se cree fue escrito en el año 1550 a.C.; en éstos, ya se describían síntomas que parecen corresponder a la diabetes.^[1]

En la medicina hindú (100 a.C.) se agregó el término de “orina de miel” casi un milenio antes de que los europeos llamaran mellitus a la diabetes (mellitus significa miel). Fueron tres médicos hindús conocidos como “El trío sagrado” Charaka, Susruta y Vagbhata, que en sus escritos, llamados Samhitas, describieron 20 diferentes variedades de “Pramhea” que significa enfermedades del flujo de orina. Ellos usaron los términos: Iksumeha (orina con azúcar) y Madhumeha (orina de miel).

Apolonio de Memfis acuñó el término de diabetes (a partir de dia = " a través" y betes = "pasar") para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria. Apolonio creía que era una forma de hidropesía.

Pablo de Aegina refinó más aún el diagnóstico de "dypsacus" (diabetes) asociada a un estado de debilidad de los riñones exceso de micción que conducía a la deshidratación.

Arateus de Capadocia (130 – 200 d.C.) fue un médico romano, y su descripción de los síntomas de la diabetes fue la más exacta, y fue el primero en llamarle diabetes (agua pasando a través de un sifón), refiriéndose al signo más llamativo que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, expresando que el “agua entraba y salía del organismo del diabético sin fijarse en él”.

Claudius Galeno (130 a 201 d.C.) En sus escritos describió la diabetes y creía que su origen se encontraba en los riñones. Pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara, y utilizó términos alternativos como "diarrea urinosa" y "dypsacus" este último término para enfatizar la extrema sed asociada a la enfermedad.

¹ www.fndiabetes.com Historia de la diabetes. Consulta diciembre 2007

En los siglos posteriores no se encuentran en los escritos ninguna referencia médica a esta enfermedad; hasta que en el siglo XI, Avicena (980-1037) habla con clara precisión de esta afección en su famoso canon de la medicina (canon de Avicena).

Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporarse ésta, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos.

Thomas Willis (1621-1675) hizo una descripción magistral de la diabetes, quedando desde entonces reconocida por su sintomatología como una entidad clínica. Thomas Willis, anatomista inglés, fue quien sugirió que la diabetes era una enfermedad de la sangre y no de los riñones, que era más frecuente de lo que estaba descrito e hizo alusión a que se presentaba en personas con “malas maneras de vivir”. Willis escribió que "antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo". Fue el primero en describir la neuropatía diabética periférica.

Thomas Sydenham (1624-1689) fue la figura más sobresaliente de la medicina clínica del siglo XVII, hizo que la medicina volviera a regirse por los principios hipocráticos. Sydenham especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

Mathew Dobson (1735 – 1784) fue un médico inglés que estudió en forma más profunda la orina de las personas con diabetes y concluyó que era el paso de grandes cantidades de azúcar y que debido a ello el paciente perdía el alimento. Con los trabajos de Dobson y William Cullen (1710 – 1790) se conoció que la causa de la diabetes era tener mucha azúcar en la sangre y en la orina y desde entonces, a la diabetes se le ha denominado “mellitus”.

La primera observación necrópsica en un diabético fue realizada por Thomas Cawley y publicada en el “London Medical Journal” en 1788 concluyendo que la diabetes mellitus tiene su origen en el páncreas.

John Rollo (finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX) describió por primera vez que el tratamiento nutricional era muy importante para el control de la diabetes, describiendo muchos de los síntomas y el olor a acetona (que se confundió con olor a manzana) y proponiendo una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne. Con esta dieta Rollo observó que se reducía el azúcar en la sangre y consiguió una mejoría de la sintomatología en algunos casos.

Posteriormente ya casi al finalizar el siglo XIX, Oscar Minkowski y Joseph Von Mering demostraron en forma concluyente que la pancreatectomía en los perros producía diabetes mortal y que antes de morir tenían todas las características de la enfermedad que se observaba en los humanos.

Los primeros trabajos experimentales con el metabolismo de los glúcidos fueron realizados por Claude Bernad (1813-1878) quien descubrió, en 1848, el glucógeno hepático y provocó la aparición de la glucosa en la orina excitando los centros bulbares. También realizó numerosos experimentos con el páncreas desarrollando el modelo de ligadura del conducto pancreático y aunque él no llegó a atribuir a este órgano un papel endocrino, permitió a otros demostrar que con esta técnica se inducía la degeneración del páncreas exocrino manteniendo intacta la función endocrina.

En la segunda mitad del siglo XIX el gran clínico francés Apollinaire Bouchardat (1809-1866) señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marcó las normas para el tratamiento diabético, basándose en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta.

Hacia 1869, Paul Langerhans presentó su trabajo de la “Anatomía Microscópica del Páncreas”, en donde describió la estructura de los islotes que llevan su nombre (usando un microscopio de luz muy rudimentario), así como los ductos y las glándulas acinares.^[2]

En 1907, Stanley R. Benedict introdujo la “solución de Benedict” para demostrar azúcar en la orina.

Posteriormente en 1909, J. de Mayer le dio el nombre de “insulina” a la secreción hipotética del páncreas y en 1916 Sharpy-Schafer propusieron que esta sustancia, la insulina, era producida en los islotes de Langerhans.

El médico rumano Nicolas Paulesco también preparó un extracto a partir de páncreas congelados de perro y buey, demostrando que los mismos eran capaces de revertir la hiperglucemia. De hecho, uno de los extractos preparados por Paulesco era tan potente, que uno de los perros tratados murió debido a una hipoglucemia. Debido a la primera guerra mundial, las observaciones de Paulesco sobre los efectos de su "pancreatina" no fueron publicadas sino hasta 1921.

A pesar de que teóricamente se estaba próximo a resolver el problema de la diabetes, la verdad es que hasta entrados los años 20's los diabéticos tenían pocas posibilidades de sobrevivir. Las dietas anoréxicas promovidas por el diabetólogo bostoniano Frederick M. Allen, sólo conseguían prolongar en unos pocos meses la vida. Los tratamientos existentes en poco diferían de los propuestos por Arateus casi 2000 años antes.

Otros descubrimientos relacionados con la diabetes también tuvieron lugar en la segunda mitad del siglo XIX. William Prout (1785-1859) asoció el coma a la diabetes; el oftalmólogo americano, H.D. Noyes observó que los diabéticos padecían una forma de retinitis y Kussmaul (1822-1902) describió la cetoacidosis.

² www.fndiabetes.com Historia de la diabetes. Consulta diciembre 2006

La búsqueda de ésta “secreción hipotética del páncreas” se llevó a cabo por muchos investigadores de la época; Emmanuel Hedon, Edouard Laguesse y Sabolev estuvieron muy cerca del ansiado descubrimiento, pero este correspondió, en 1921 a los jóvenes candienses Fredercik Grant Banting, John James Richard Macleod y Charles Best, quienes consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante, por lo cual fueron galardonados con el premio Nobel de fisiología y medicina en 1923.^[3]

Este descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del siglo XX, por que transformó el porvenir y la vida de los diabéticos y abrió amplios horizontes en el campo experimental y biológico para el estudio de la diabetes y del metabolismo de los glúcidos. Las investigaciones sobre la diabetes continúan y cada vez los resultados que arrojan son por demás sorprendentes; a continuación se destacan aspectos fisiológicos, bioquímicos y estadísticos sobre este padecimiento.

2. Definición.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define a la diabetes mellitus como “un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglicemia, la cual resulta de defectos en la secreción de insulina, en su acción (resistencia a la insulina) o de ambas”.^{[4][5][6]}

Es un padecimiento crónico que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de las proteínas, grasas y carbohidratos que, aunque se manifiesta principalmente por hiperglicemia, puede coexistir con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Es una condición heterogénea que no puede ser atribuible a un sólo mecanismo fisiopatológico y para que la enfermedad se manifieste, son necesarias la resistencia a la insulina o una secreción deficiente de la misma. La presencia de diabetes en ciertas familias y poblaciones étnicas sugiere un fuerte antecedente genético para la enfermedad; sin embargo, generalmente son necesarios factores del medio ambiente, así como la obesidad y el sedentarismo para la expresión de los genes.^[7]

³ www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia04.htm Consulta enero 2008

⁴ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 30:S42-S47, 2007DOI:10.2337/dc07-S042© 2007

⁵ Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C. Diabetes Actualidades Terapéuticas. Medicina y mercadotecnia. 2005, Tomo I, Pag. 1-2

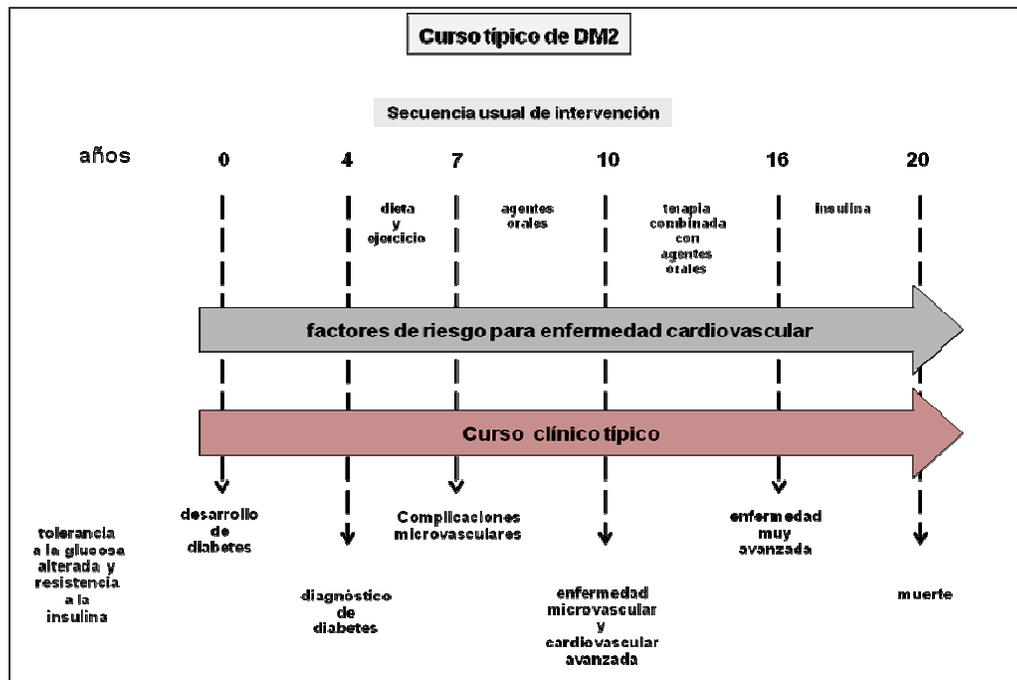
⁶ Cuellar A, Martínez Sibaja C, Guzmán Blanno A. Endocrinología Clínica. Pag. 60-63

⁷ Alpizar Salazar M. Guía para el manejo integral del paciente diabético. Pag. 10-15

En promedio, un retraso de 4 a 7 años en diagnosticar la diabetes mellitus se traduce en que el 20 % de los pacientes presenten alguna evidencia de complicación microvascular o neuropatía diabética al momento del diagnóstico.^[8] La hiperglicemia crónica está asociada con daños largo plazo (disfunción e insuficiencia) de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos como se señalará más adelante.

En la figura 2 se detalla como avanza la enfermedad a través del tiempo y se muestra además la secuencia usual de intervención; en dicho esquema se ilustra una sencilla forma de explicar la historia natural de la enfermedad.

Figura 2: Evolución natural de la diabetes mellitus



(fuente: Rodríguez-Saldaña J., Mejía-Pedraza B. Diabetes mellitus 2. Boletín Práctica Médica Efectiva. INSP 2006)

⁸ Rodríguez Saldaña J, Mejía Pedraza B. Boletín Práctica Médica Efectiva. Instituto Nacional de Salud. Agosto 2006

1. Clasificación.

La clasificación de la diabetes mellitus propuesta por el grupo nacional de datos de diabetes (National Diabetes Data Group, NDDG) en 1979 fue la mejor aceptada durante casi dos décadas por la comunidad médica y por grupos como la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, esta clasificación estuvo basada principalmente en el tipo de tratamiento requeridos por los pacientes.

En 1995 se reunió un comité internacional de expertos, bajo el auspicio de la Asociación Americana de Diabetes y la OMS con el propósito de reordenar los criterios para reclasificar la diabetes mellitus. En julio de 1997 (y revisado en el año 2002) se dio a conocer una nueva clasificación, la cual se basa principalmente en la etiología de la enfermedad.^[9]

Así, la clasificación actual para la diabetes mellitus es la siguiente:

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Diabetes mellitus gestacional (DMG).

Otros tipos específicos de diabetes.

La Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud, también reconocen un estado intermedio entre la homeostasis de glucosa y la enfermedad misma, este estado intermedio es la intolerancia a la glucosa.

3.1. Diabetes tipo 1.

La diabetes mellitus tipo 1 es consecuencia de la destrucción de las células beta, con desaparición casi completa de la secreción de insulina y deficiencia insulínica absoluta. Se distinguen dos subclases, una

⁹ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183–1197,1997

autoinmunitaria y otra idiopática.^{[10][11]} Se presenta aproximadamente entre el 5 % y el 10 % de los pacientes diabéticos, y es la variedad de diabetes más frecuente entre niños y adolescentes.

Diabetes tipo 1A (Autoinmune).

Se caracteriza por la destrucción autoinmunitaria de las células beta de los islotes de Langerhans. Entre los indicadores de destrucción autoinmunitaria se encuentran anticuerpos contra las células de los islotes y la insulina misma, así como anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y anti-fosfatasa de tirosina IA-2 y IA-2β. Aproximadamente el 70 % de los individuos recién diagnosticados presentan anticuerpos contra las células de los islotes, y se han identificado anticuerpos anti-GAD hasta 10 años antes de hacerse el diagnóstico de la enfermedad.^[12]

Casi el 100 % de los pacientes particularmente niños y adolescentes presentan cetoacidosis como la primera manifestación de esta patología. Otros, tienen modestos niveles de hiperglicemia en ayuno que puede cambiar rápidamente a niveles severos de hiperglicemia y/o cetoacidosis en la presencia de infecciones o algún otro factor agresivo. En esta última etapa de la enfermedad, hay poca o nula secreción de insulina, manifestada por valores bajos o indetectables del péptido-C plasmático. La diabetes mediada inmunitariamente se presenta comúnmente en la infancia y la adolescencia, pero puede presentarse en cualquier edad, incluso en la octava o novena década de la vida.^[30]

Existe un subtipo de diabetes que se presenta particularmente adultos (generalmente más de 30 años al momento de su diagnóstico), que pueden retener funciones de las células β suficiente para prevenir la cetoacidosis por muchos años; tales individuos eventualmente inician dependiendo de la insulina para sobrevivir, pero a la larga, terminan dependiendo de la insulina y están en riesgo de cetoacidosis. A este tipo se le ha clasificado como diabetes autoinmune tipo 1A LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), es la más común de las expresiones que describe a las personas inicialmente diagnosticadas con diabetes tipo 2, que muestran anticuerpos anti-islotes y fallo lento y progresivo de la función de las células beta, quienes al diagnóstico no necesitan de requerimientos de insulina para lograr un buen control metabólico).^[13] En este tipo de diabetes, no existe resistencia a la insulina y las pruebas positivas a anticuerpos pueden ayudar al

¹⁰ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 30:S42-S47, 2007DOI:10.2337/dc07-S042© 2007

¹¹ Le Roith Derek/Taylor Simeon I. / Olefsky Jerrold M. Diabetes Mellitus Fundamentos y Clínica. Philadelphia Lippincott-Raven, 2007. Pag. 408

¹² Cuellar A, Martínez C, Guzmán A. Endocrinología Clínica. Editorial El Manual Moderno. 2da Edición 2005. Pag. 27-35

¹³ Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993;42:359-62.

diagnóstico. Aproximadamente el 20 % de los pacientes diagnosticados erróneamente con diabetes mellitus tipo 2 en realidad presentan LADA. En algunas ocasiones se le ha denominado diabetes tipo 1.5.

Todavía no se conocen los agentes causales que inician el proceso autoinmunitario y la destrucción de las células beta; quizá algunos factores ambientales desencadenan la lesión inicial de las células beta y después apresuran el proceso destructivo; algunos de los factores predisponentes ambientales más probables son las infecciones virales. Las causas genéticas y ambientales son quizá heterogéneas, lo que se demuestra por la variación tan amplia en la frecuencia de la diabetes mellitus tipo 1. Estos pacientes también son propensos a otros trastornos inmunitarios como son: la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitiligo y la anemia perniciosa.

Diabetes tipo 1B (Idiopática).

Algunas formas de diabetes tipo 1 no tienen etiología conocida. Algunos de estos pacientes presentan insulinopenia permanente y son propensos a la cetoacidosis pero no tienen evidencia de autoinmunidad. Aunque sólo una minoría de pacientes con diabetes tipo 1 se encuentran en esta categoría, de los que lo hacen, son de origen africano o asiático. Los individuos con este subtipo de diabetes sufren de cetoacidosis recurrente y exhiben varios grados de deficiencia de insulina entre los episodios. En esta forma de diabetes existe un fuerte factor hereditario, carece de evidencia inmunológica para autoinmunidad contra células β , y no está asociada con HLA. Finalmente, puede sobrevenir un requerimiento absoluto de tratamiento con insulina de remplazo en los pacientes afectados.

3.2. Diabetes tipo 2.

Es la más frecuente (90 - 95 % de los casos de diabetes), y resulta de la resistencia a la insulina con un defecto relativo (más que absoluto) de la misma hasta un franco defecto en la secreción de insulina. Anteriormente llamada diabetes no-insulino-dependiente o diabetes del adulto.

Estos individuos no necesitan insulina exógena para sobrevivir. Existen muchas causas para el desarrollo de este tipo de diabetes; es decir, su etiología es diversa, y hay evidencias de que también se asocia a estados de autoinmunidad; de hecho, alrededor del 10 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 poseen uno o más tipos de anticuerpos circulantes dirigidos contra los antígenos de las células de los islotes pancreáticos, similares a los que se presentan en la diabetes mellitus tipo 1. En el estudio realizado por González M. Julio y

García B. Neri,^[14] se demostró la presencia de anticuerpos antiinsulina (AAI) y anticitoplasmático de los islotes pancreáticos (ICA).

La obesidad en pacientes diabéticos tipo 2 es frecuente, y ésta ocasiona cierto grado de resistencia a la insulina, particularmente si esta obesidad se localiza en zona abdominal. La cetoacidosis raramente se presenta de manera espontánea, pero cuando lo hace, usualmente se presenta en asociación con el estrés provocado por otras enfermedades como las infecciones.

Este tipo de diabetes frecuentemente no es diagnosticada a tiempo debido a que su aparición es gradual y en las etapas iniciales no cursa con la sintomatología clásica, y no es incapacitante, en este sentido se ha observado que incluso en países con sistemas de salud altamente avanzados como en Estados Unidos, se advierte típicamente un caso no diagnosticado por cada individuo que se diagnostica en la población.^[15]

En este tipo de diabetes, la secreción de insulina es deficiente, así como la acción de ésta, presentándose entonces la resistencia a la insulina la cual puede disminuir al bajar el peso corporal y/o con tratamiento farmacológico. Los riesgos de desarrollar este tipo de diabetes se incrementan con la edad, obesidad y falta de actividad física. Se presenta más frecuentemente en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa y en individuos con hipertensión y dislipidemias y a menudo se asocia con una fuerte predisposición genética más que a la forma autoinmunitaria;^[16] a este respecto, se sabe que la diabetes mellitus tipo 2 también tiene un fuerte componente genético, y algunos de los genes predisponente de este trastorno ya han sido identificados, pero está claro que este trastorno es poligénico y multifactorial

Una variedad de la diabetes mellitus tipo 2 es la denominada early-onset tipo 2 diabetes mellitus,^[17] la cual se presenta en sujetos menores de 30 años (incluyendo niños y adolescentes). Este tipo de diabetes ha sido reportada en diferentes países y en diferentes grupos étnicos y además de tener un fuerte componente genético, es el reflejo o resultado del sedentarismo, estilos de vida y parte de la globalización e industrialización que afecta a todas las sociedades. Por su inicio a edades más tempranas, esa variedad de diabetes se considera más agresiva para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

¹⁴ González M.J., García B. Neri. Prevalencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos y del anticuerpo antiinsulina en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten a la red de diabetes de la ciudad hospitalaria “Dr. Enrique tejada” (CHET). Salud on line 2003;7:2(2-1-DM2)

¹⁵ Harris MI, Flegal KM. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S., adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518

¹⁶ Cuellar A, Martínez C, Guzmán A. Endocrinología Clínica. Editorial El Manual Moderno. 2da Edición 2005. Pag. 60-62

¹⁷ Soon H. Song. Early-onset type 2 diabetes mellitus: A condition with elevated cardiovascular risk ? Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(3):315-322.

3.3. Diabetes gestacional.

Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo (particularmente en el tercer trimestre) y es ocasionada por la acción de hormonas contrareguladoras que produce la placenta, entre ellas, el lactógeno placentario que es una hormona producida por la placenta que descompone grasas de la madre para brindarle energía al producto en crecimiento, y por la resistencia a la insulina que ocurre en condiciones normales durante el embarazo. Por lo general, en la mayoría de los casos, de la diabetes mellitus gestacional, la regulación de la glucosa regresa a lo normal después del parto, así como la restitución del umbral renal para glucosa, el cual durante el embarazo se ve disminuido.

Es importante que el profesional de la salud haga una búsqueda intencionada en pacientes embarazadas. En estas mujeres, entre las semanas 24 y 28 de la gestación,^[18] se deben hacer pruebas selectivas para determinar la presencia de diabetes gestacional. Las mujeres ya diabéticas que se embarazan no se incluyen en este grupo.

La prevalencia de la diabetes mellitus gestacional en Estados Unidos de América puede variar de 6 al 8 % dependiendo de la población estudiada, mientras que en México, la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional varía del 8 al 12 %^[19] de las mujeres embarazadas según datos de la Secretaría de Salud. Representa el 90 % de todos los embarazos complicados por diabetes; y de las mujeres que tuvieron una diabetes gestacional, el 50 % de ellas serán diabética tipo 2 en el transcurso de los próximos 10 a 15 años.^[20]

Los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar diabetes mellitus gestacional se presentan en la tabla 3:

¹⁸ Routine Prenatal Care, Health care Guideline. Institute for clinical systems improvement. September 2001. www.icis.org

¹⁹ Gómez Pérez, FJ /Epidemiología de la diabetes en México. Editorial Avances en diabetes, primera edición 1999, pag. 38-55

²⁰ Rifkin H, Porte D. Diabetes mellitus. Theory and practice. 4a. edición. Nueva York: Elsevier, 1990:357-377, 634-650,850-855.

Tabla 3: Factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional

| Factores de riesgo para la diabetes mellitus gestacional |
|--|
| mayores de 25 años de edad |
| sobrepeso u obesidad |
| historia familiar de diabéticos en primer grado |

(fuente: Cuellar A, Martínez Sibaja C, Guzmán A. Endocrinología Clínica, El Manual Moderno, 2^{da} edición, 2005)

3.4. Otro tipo específicos de DM.

Defectos genéticos en la función de las células β .

Este tipo de diabetes está asociada con defectos monogénicos en la función de las células beta. Estas formas de diabetes son frecuentemente caracterizadas por el establecimiento de hiperglicemia en etapas tempranas (generalmente antes de los 25 años). Estas son las referidas MODY (maturity-onset diabetes of the Young)^[21] diabetes mellitus del adulto de aparición en la juventud, y se caracteriza por alteraciones en la secreción de insulina con defectos mínimos o sin defectos en la acción de la insulina. Representan alrededor del 1% de los casos y son originados por otras causas incluyendo las hereditarias, con un modelo de herencia autosómico dominante. En este tipo de diabetes no se presenta la cetoacidosis e inicialmente y al menos durante 5 años no requiere insulina para su control.

Así mismo se han encontrado alteraciones en el DNA mitocondrial y relacionadas con la diabetes mellitus y sordera. La mutación más común ocurre en la posición 3243 en el tRNA del gen leucina, intercambiando una adenina por una guanina.

En pocas familias se ha identificado una alteración genética que resulta en la inhabilidad para convertir la proinsulina en insulina, produciendo una intolerancia a la glucosa.

²¹ Froguel P, Velho G. Molecular Genetics of Maturity-onset Diabetes of the Young. Trends Endocrinol Metab. 1999 May;10(4):142-146

Tabla 4: Defectos monogénicos de las células beta

| Tipo | Factor alterado | Localización del gen |
|-------------|---|-----------------------------|
| Mody 1 | factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF)- 4- α | 20q12-q13.2 |
| Mody 2 | Glucocinasa | 7p15-p14 |
| Mody 3 | HNF-1 α | 12q.24.2 |
| Mody 4 | factor promotor de insulina (IPF-1) | 13q12.1 |
| Mody 5 | HNF-1 β | 17cen.q21.3 |
| Mody 6 | neuro D1 ó beta2 | Cromosoma 2 |

(fuente: Stoffel, M, Duncan, S A.
The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 α regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism)

Defectos genéticos en la acción de la insulina.

Se debe principalmente a anomalías genéticas en el metabolismo y está asociada a mutaciones o cambios estructurales de los receptores de insulina provocando hiperinsulinemia, una modesta hiperglicemia hasta una diabetes severa. Algunos individuos con este tipo de mutaciones pueden presentar acantosis nigricans. Las alteraciones en la estructura y función de los receptores de insulina no ha podido ser demostrado en pacientes con insulina-resistencia idiopática.

Leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall son síndromes pediátricos relacionados con mutación en el gen que codifica los receptores de insulina con una subsecuente alteración en la función de dichos receptores y por tanto una marcada resistencia a la insulina.

Enfermedades del páncreas exocrino.

Cualquier proceso que pueda dañar al páncreas (pancreatitis, traumas, infecciones, pancreatectomía y carcinoma pancreático) puede causar diabetes; esto debido a una reducción de la masa funcional de células β . Los anticuerpos anti-receptores de insulina pueden causar diabetes por competir con la insulina por los receptores específicos, de este modo, al impedir que la insulina se una a sus respectivos receptores en las células de los órganos blanco, se produce la hiperglicemia. Estos anticuerpos, en algunas ocasiones, pueden encontrarse en pacientes con lupus sistémico y otros trastornos autoinmunes.

Endocrinopatías.

Varias hormonas (como la hormona del crecimiento, cortisol, glucagón y epinefrina) antagonizan la acción de la insulina. Cantidades excesivas de estas hormonas pueden causar diabetes. Generalmente esto puede ocurrir en individuos con defectos preexistentes en la secreción de insulina.

Inducida por medicamentos o agentes químicos.

Algunas drogas pueden impedir la secreción de insulina. Estas drogas no causan diabetes por ellas mismas, sin embargo, puede desencadenar la diabetes en individuos con resistencia a la insulina. Ejemplo de estas drogas pueden ser: ácido retinoico, glucocorticoides y ácido nicotínico entre otros.

Inducida por infecciones.

Ciertos virus se asocian con la destrucción de células β , por ejemplo el virus de la rubeola, coxsackievirus B, cytomegalovirus y adenovirus entre otros.^[22]

Formas no comunes de diabetes mediada por inmunidad.

Ejemplo de esta forma de diabetes, están los pacientes con el síndrome de Stiff-Man que es un desorden autoinmune del sistema nervioso central donde la característica principal es el espasmo muscular. Uno de cada tres pacientes con este síndrome desarrolla diabetes.

Otros síndromes genéticos asociados con diabetes.

Muchos síndromes genéticos se acompañan de un incremento en la incidencia de diabetes mellitus. Estos incluyen las anormalidades cromosomales de los síndromes de Down, Klinefelter, Turner y de Wolfram, que son desórdenes caracterizados por insulino-deficiencia y una ausencia de células β revelada mediante autopsias.

²² Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. Ann NY Acad Sci 2002; 958: 7–25

3.5. Intolerancia a la glucosa.

La intolerancia a la glucosa es un término que se refiere a un estado anormal de la glucosa con niveles en sangre superiores a los encontrados en sujetos sanos pero sin llegar a los niveles de glucosa plasmática que presentan los pacientes con diabetes. Este estado intermedio no es una entidad clínica por sí misma, pero sí factor de riesgo para desarrollar una diabetes en el futuro (40 % de riesgo en los próximos 5 años), así como enfermedad cardiovascular. También llamado estado “prediabético”, en donde se encuentran trastornos asociados como la resistencia a la insulina y disfunción endotelial.^{[23][24]}

En este estado intermedio se reconocen dos entidades, cuyos valores de glicemia de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su último informe del año 2004 son los que a continuación se señalan para cada una de ellas:

Glucosa en Ayuno Alterada (IFG, Impaired fasting glucose).

Se diagnostica con glucemia venosa en ayuno; los niveles de glucemia basal no cumplen los criterios de normalidad, pero no son lo suficientemente altos como para que puedan considerarse como diabetes. Hoy se considera que una persona presenta glucosa alterada en ayuno cuando tiene una glucemia en ayuno:

$$\geq 100 \text{ mg/dl (5,6 mmol/l) y hasta } 125 \text{ mg/dl (6.9 mmol/l)}$$

Nota 1: Los niveles que se encuentran por debajo de 100 mg/dl (5.6 mmol/l) serán considerados como normales.

Tolerancia a la Glucosa Alterada (IGT, Impaired glucose tolerance).

Se caracteriza por una glucemia venosa entre 140 mg/dl (7.8 mmol/l) y 199 mg/dl (11.0 mmol/l) a las dos horas de la ingesta de 75 g de glucosa en una prueba llamada curva de tolerancia a la glucosa oral; además, estas personas deberán de presentar una glucemia en ayuno menor a 126 mg/dl (7.0 mmol/l).

²³ American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 29 (Suppl 1): S43-S48, Jan 2006

²⁴ Annual Review del Colegio de Medicina Interna. Editorial Intersistemas, S.A. 2005

Nota 2: Los niveles de corte de las cifra de glucemia han variado, así, la Asociación Americana de Diabetes baja el punto de corte para el estado de normalidad de 110 mg/dl a 100 mg/dl desde el año 2003.

Ha vuelto a aparecer el concepto de prediabetes, que comprende a la glucosa en ayuno alterada (IFG) y a la tolerancia a la glucosa alterada (IGT), en donde sitúa al individuo de riesgo para desarrollar diabetes mellitus. Esto evidentemente no significa que todos los individuos que están en este estado vayan a progresar a un cuadro de diabetes mellitus, pero es particularmente importante identificar esta situación por dos motivos:

- Se ha evidenciado que una proporción significativa de individuos en este estado (IFG - IGT) tienen una regresión a la normoglucesmia modificando estilos de vida.
- Esta situación identifica a pacientes que se podrían beneficiar notablemente si se actuara sobre ellos al modificar los factores de riesgo cardiovascular.

CAPÍTULO III

GLUCÓLISIS, GLUCOGÉNESIS

GLUCOGENÓLISIS Y GLUCONEOGÉNESIS

Durante la presentación de este trabajo monográfico se hará referencia constantemente a cuatro procesos que intervienen activamente en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, por lo cual es muy importante definirlos oportunamente; estos son: glucólisis, glucogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis.

1. Glucólisis.

La comprensión de las rutas metabólicas relacionadas con la glucosa así como su regulación es necesaria debido a la importancia que juega la glucosa en los organismos. La glucosa es la forma más importante por la cual los carbohidratos son absorbidos desde el tracto intestinal; es la única molécula energética utilizada por una serie de células especializadas y casi la única por las células del cerebro. Es tan importante para estas células y para el conjunto del organismo que existen diferentes órganos casi especializados en su utilización, de tal manera que aseguran un suministro continuo de la misma en todo momento. El metabolismo de la glucosa está relacionado con dos enfermedades metabólicas bastante comunes como son la diabetes mellitus y la obesidad, contribuyendo éstas a una serie de problemas muy importantes como la aterosclerosis y la hipertensión arterial.

La glicolisis es la ruta utilizada por las células para obtener parte de la energía química de la molécula de glucosa. Esta ruta también convierte la glucosa en piruvato y de esta manera da lugar a la oxidación completa de la glucosa en CO_2 y H_2O . En ausencia de oxígeno, la glucosa da lugar a lactato, y en otros organismos (levaduras) a etanol. La formación de lactato o etanol a partir de glucosa son ejemplos de fermentaciones.

El nombre de la glicolisis proviene de glyk que significa dulce, y lysis, disolución. Este proceso tiene tres funciones principales:

- La generación de moléculas de alta energía (ATP Y NADH) como fuente de energía celular en procesos de respiración aeróbica (presencia de oxígeno) y anaeróbica (ausencia de oxígeno).

- La generación de piruvato que pasará al ciclo de Krebs, como parte de la respiración aeróbica.
- La producción de intermediarios de 6 y 3 átomos de carbono, los que pueden ser ocupados por otros procesos celulares.

Este proceso comprende una serie de reacciones químicas mediadas por enzimas específicas y se ha dividido en dos etapas:

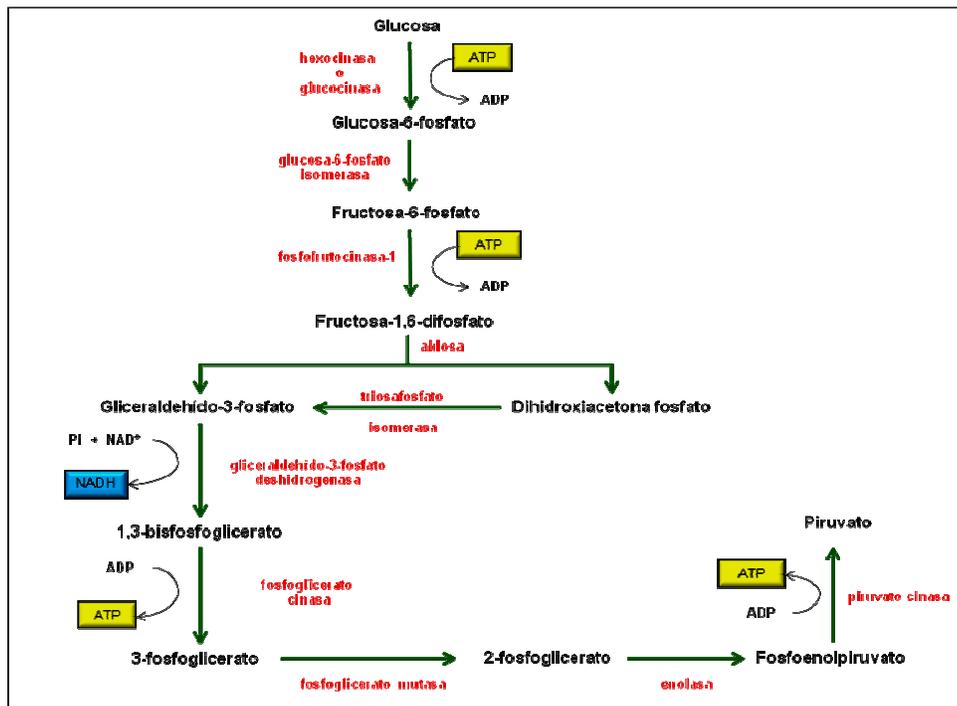
- Fase de inversión de energía.- en esta etapa de preparación (fase de 6 carbonos) se activa la glucosa con el agregado de dos fosfatos provenientes del ATP, La molécula de glucosa se divide en dos moléculas de tres carbonos (gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato, ésta última luego se transforma a gliceraldehído-3-fosfato).
- Fase de producción de energía.- las dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se convierten finalmente a dos moléculas de piruvato. Cada molécula de gliceraldehío-3-fosfato se oxida para producir energía, de la cual, parte es temporalmente almacenada en forma de NADH; parte es utilizada para agregar un fosfato inorgánico a la molécula de 3 átomos de carbono para dar origen a 1,3-difosfoglicérido y el resto se libera como calor. En las reacciones subsecuentes, los grupos fosfato del 1,3-difosfoglicérido son cedidos al ADP para formar ATP.

Alrededor del 40 % de la energía liberada por la oxidación de los alimentos es conservada en forma de ATP. Aproximadamente 2.5 moléculas de ATP son producidas por cada molécula de NADH oxidada a NAD^+ y aproximadamente 1.5 moléculas de ATP son producidas por cada molécula de FADH_2 oxidada a FAD por la cadena de transporte de electrones (fosforilación oxidativa). Un máximo de 32 moléculas de ATP pueden ser producidas por la oxidación completa de la glucosa.

El diagrama de flujo y la reacción global de la glicólisis es la siguiente:



Figura 3: Cascada enzimática de la glucólisis



(fuente: González A., Raisman J.
Hipertextos del área de Biología. <http://www.biologia.edu.ar>,
Universidad Nacional del Nordeste, Argentina, 2004)

2. Glucogénesis.

A su ingreso a las células, la glucosa puede utilizarse de inmediato para formar ATP y producir energía, o bien almacenarse en forma de un gran polímero de glucosa; el glucógeno. Todas las células pueden almacenar cierta cantidad de glucógeno, pero el hígado y el músculo almacenan grandes cantidades (5-8 % y 1 % de su peso respectivamente). La glucogénesis es el proceso de elaboración de glucógeno a partir de la glucosa.

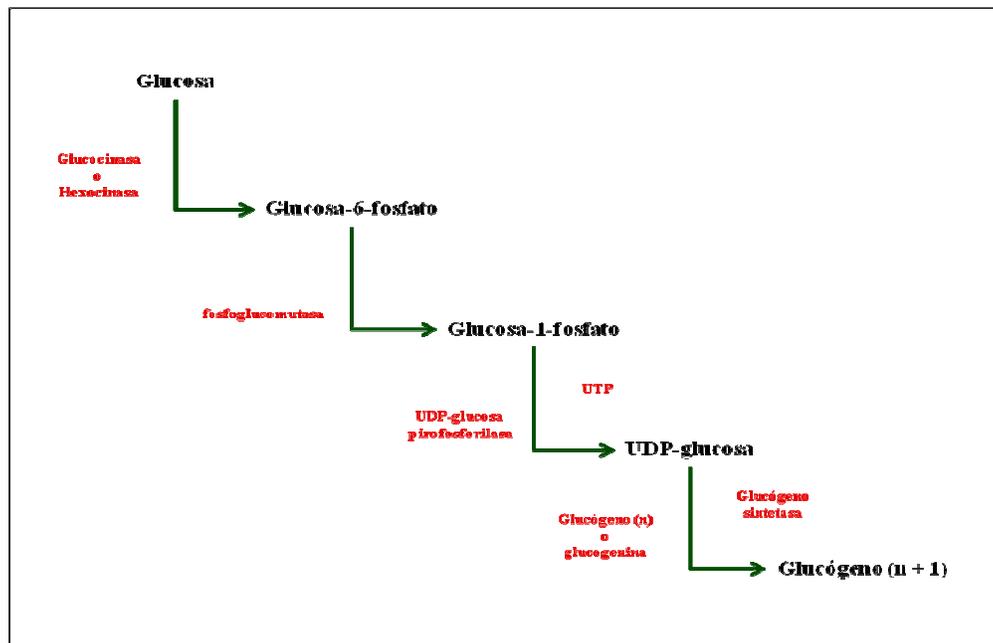
La síntesis de glucógeno tiene lugar durante la fase postprandial de absorción, cuando la concentración de glucosa en la vena porta es superior a 150 mg/dl y en general a 180 mg/dl durante la absorción activa. En este momento entran grandes cantidades de glucosa al hepatocito y ello estimula el inicio de la síntesis de la glucocinasa (la insulina y el estado de ayuno inhiben la síntesis de glucocinasa).

La glucosa al penetrar a la célula es fosforilada por la glucocinasa en el hígado y páncreas, o por la hexocinasa en el resto de las células de la economía, utilizando para ello ATP, de manera que se produce la glucosa-6-fosfato. Posteriormente, en una segunda reacción, la glucosa-6 fosfato se transforma en glucosa-1-

fosfato por medio de la enzima fosfoglucomutasa.^[1] En reacción posterior, la glucosa-1-fosfato se combina con el uridin trifosfato para convertirse en UDP-glucosa, reacción catalizada por la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa. Finalmente por medio de la enzima glucógeno sintetasa, la UDP-glucosa proporciona una molécula de glucosa al glucógeno existente o bien a la glucogenina (unidad proteica formada por lo menos de cuatro residuos de glucosa y que sirve como aceptora de residuos de glucosa). La glucógeno sintetasa es responsable de hacer los enlaces glucosídicos α -1,4 del glucógeno. La enzima no puede iniciar la síntesis de glucógeno por si misma utilizando una molécula libre de UDP-glucosa; por el contrario, sólo puede hacerlo en moléculas de glucógeno ya iniciadas. Por tanto un fragmento de glucosa se guarda siempre como cebador para iniciare síntesis subsecuentes.

El mecanismo de la síntesis de glucógeno a partir de moléculas de glucosa es el siguiente:

Figura 4: Cascada enzimática de la glucogénesis



(fuente: González A., Raisman J.
Hipertextos del área de Biología. <http://www.biologia.edu.ar>,
Universidad Nacional del Nordeste, Argentina, 2004)

¹ Stryer Lumbert. Bioquímica. Editorial Reverté 4ª edición 1995. Pag. 585-587

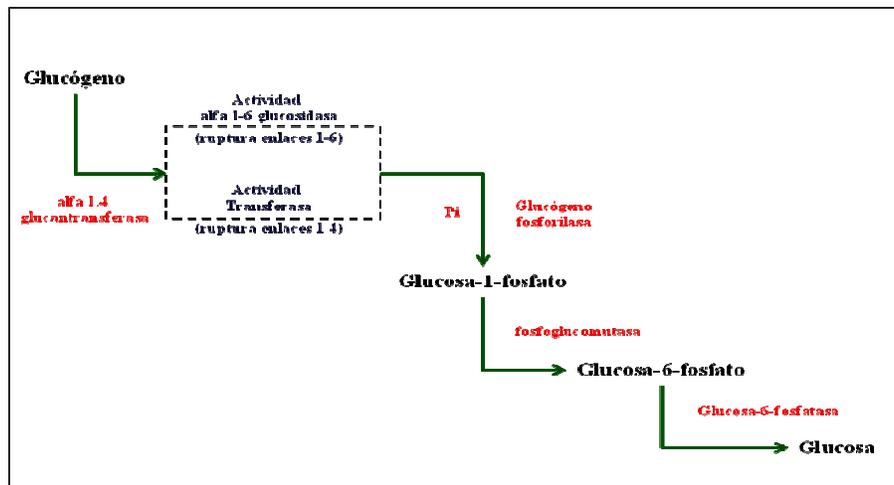
3. Glucogenólisis.

La glucogenólisis consiste en la desintegración intracelular del glucógeno para formar nuevamente glucosa, la cual puede ser utilizada en el metabolismo energético o enviada por el hígado a la circulación general. Este proceso no es sólo la simple inversión de las etapas de la glucogénesis, sino que en este proceso intervienen enzimas (alfa 1-4 glucantransferasa [actividad transferasa y actividad alfa 1-6 glucosidasa] y glucógeno fosforilasa) que catalizan diversas reacciones.^[2] El proceso inicia cuando la adrenalina estimula la degradación del glucógeno en el hígado para convertirse en glucosa.^[3] El glucagón también estimula este proceso, mientras que la insulina lo inhibe.

Debido a que los azúcares fosfato no pueden atravesar con facilidad las membranas celulares, la salida de glucosa de las células sólo se puede llevar en aquellas que contengan las enzimas específicas (fosfoglucomutasa y glucosa-6-fosfatasa). De esta manera, una vez dentro de la células, la glucosa no saldrá excepto en las células hepáticas, intestinales y de los túbulos renales.^[4]

El mecanismo de conversión de glucógeno a glucosa es el siguiente:

Figura 5: Cascada enzimática de la glucogenólisis



(fuente: González A., Raisman J.
Hipertextos del área de Biología. <http://www.biologia.edu.ar>,
Universidad Nacional del Nordeste, Argentina, 2004)

² Laguna J, Piña E. Bioquímica de Laguna. El Manual Moderno, 5ª edición, 2002. Pag. 374-377

³ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3ª Edition, Año 2000. Pag. 723

⁴ Mathews Christopher A, Van Holde KE, Bioquímica. 1998 1 edición, Mc Graw Hill, Madrid España. Pag. 521-523

4. Gluconeogénesis.

Algunos tejidos como el cerebro, eritrocitos, riñón, córneas, testículos y músculo, en condiciones de ejercicio, requieren de un aporte continuo de glucosa, como combustible metabólico, el glucógeno del hígado puede mantener estas necesidades por sólo entre 10 y 18 horas en ausencia de carbohidratos en la dieta; después de este periodo, el almacén de glucosa en el hígado disminuye drásticamente y la glucosa es formada a partir de precursores diferentes al glucógeno como el lactato, piruvato, glicerol (derivado del esqueleto de los triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo) y alfa-cetoácidos (derivados del catabolismo de los aminoácidos). La formación de glucosa a partir de precursores no glúcidos se denomina gluconeogénesis^[5] y ésta no sucede por la simple reversa de la glucólisis, porque el equilibrio global de esta vía favorece fuertemente la formación de piruvato. Por lo tanto, la glucosa es sintetizada por la gluconeogénesis.



Aproximadamente el 90 % de la gluconeogénesis ocurre en el hígado, el 10 % restante es producido por los riñones, que son sumamente importantes en periodos de inanición prolongados.^{[6][7]}

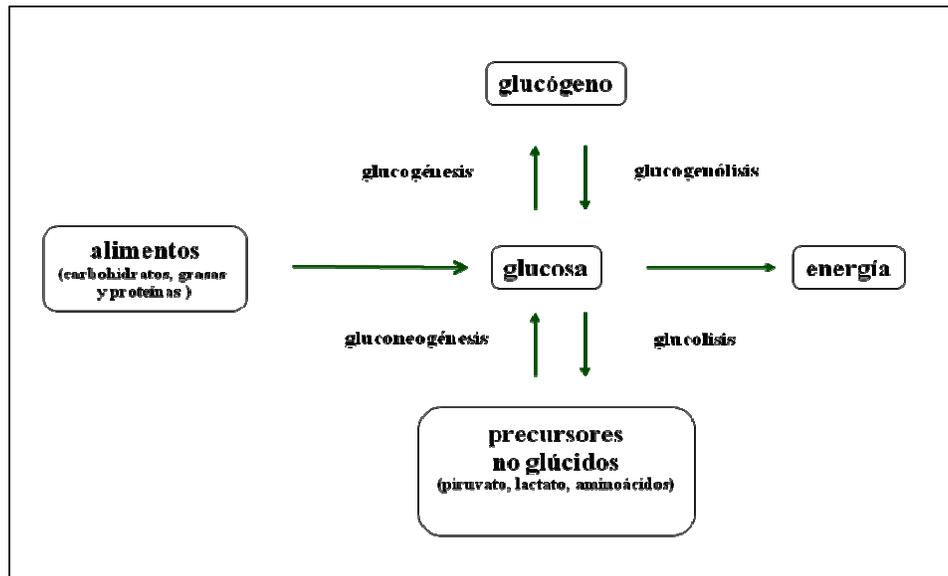
En la figura 6 se resumen los procesos relacionados con el metabolismo de la glucosa:

⁵ Laguna J, Piña E. Bioquímica de Laguna. El Manual Moderno, 5^a edición, 2002. Pag. 351-362

⁶ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} edición. Año 2000. Pag. 723

⁷ Stryer Lubert. Biochemistry. Editorial Reverté, S.A. 4^{ta} edición, Año 1995

Figura 6: Esquema de glucólisis, glucogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis



(fuente: Manual de entrenamiento Laboratorios Silanes)

CAPÍTULO IV

GLÁNDULAS ENDOCRINAS

La actividad de diversas glándulas afecta notablemente la glucemia y el metabolismo de otros carbohidratos, lípidos y proteínas. Así, de acuerdo a los efectos sobre el metabolismo de la glucosa que producen las hormonas que secretan estas glándulas, éstas pueden clasificarse como hormonas hipoglucemiantes u hormonas hiperglucemiantes.^[1]

1. Adenohipófisis.

Afecta el metabolismo de los carbohidratos mediante la secreción de hormona de crecimiento, cuyo efecto hiperglucemiante se genera por la estimulación de la glucogenólisis, la inhibición del consumo de la glucosa por los tejidos y la estimulación de la lipólisis con formación de cuerpos cetónicos.

2. Corteza suprarrenal.

Por medio de la secreción de glucocorticoides (cortisol) genera importantes efectos hiperglucémicos mediante la estimulación de la gluconeogénesis y la disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos; además estimula la lipólisis y la cetogénesis.

3. Glándula tiroidea.

A través de su hormona tiroidea, también poseen un efecto hiperglucémico mediado por el incremento de la absorción intestinal de la glucosa, la estimulación de la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis. También estimula la lipólisis y la cetogénesis.

¹ Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana. Editorial Porrúa 15va edición. Tomo 3, 1976,3:181-203 203-212

4. Estimulación simpaticoadrenal.

Da lugar a la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal, provocando glucogenólisis hepática e hiperglucemia, y disminución de la liberación de insulina. La estimulación parasimpática produce hipoglucemia y secreción de insulina.

5. Páncreas.

Es una glándula que secreta hormonas con efectos hipoglucemiante o hiperglucemiante, dependiendo de las condiciones metabólicas que prevalezcan en un momento dado, secretando sus diferentes hormonas (insulina, glucagón o somatostatina) que actuarán en consecuencia.

6. Tejido adiposo.

Es el sitio donde el organismo guarda su principal energía. El adipocito tiene capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, y de movilizarla cuando el organismo la requiere. Para esto, la célula adiposa contiene todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis y es capaz de modificar su tamaño 20 veces su diámetro y varios cientos de veces su volumen. El metabolismo lipídico en el tejido adiposo es dependiente del requerimiento energético del organismo y está finamente regulado por nutrimentos, señales hormonales y neuronales. El tejido adiposo claro no sólo responde a las hormonas, sino que también las produce y secreta. Mediante estas señales moleculares el adipocito participa en la regulación de múltiples funciones celulares y se comunica con células de otros tejidos localizadas en órganos distantes, como hipotálamo, páncreas, hígado, músculo esquelético y sistema inmune. En la tabla 5 se indican las hormonas que produce el tejido adiposo, así como sus funciones:

De las diversas proteínas secretadas por los adipocitos, la leptina es una de las más importantes, ya que a través de esta hormona el tejido adiposo se comunica con el sistema nervioso central y participa en la regulación neuroendocrina de la homeostasis energética.

El nombre de leptina deriva de la raíz griega *leptos* que significa delgado, lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. La leptina es una hormona de 146 aminoácidos producida a partir de un precursor de 167 aminoácidos, cuya identificación ha revolucionado los conocimientos fisiológicos sobre la regulación del peso corporal. Tiene su origen en diversos tejidos, principalmente en el tejido adiposo, pero también es producida por el estómago y las células

estelares del hígado; es secretada a la circulación sanguínea, por donde viaja hasta el cerebro y otros tejidos, causando pérdida de grasa, disminución del apetito u otras funciones, dependiendo de las células blanco.^[2]

Tabla 5: Hormonas producidas por el tejido adiposo

| Factores secretados | Función |
|--|---|
| Leptina | Informa al cerebro cantidad corporal de grasa |
| Lipasa de lipoproteínas (LPL) | Libera ácidos grasos libres de las lipoproteínas circulantes para ingresarlos al tejido adiposo |
| Proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP) | Intercambia colesterol entre lipoproteínas circulantes |
| Proteína estimuladora de acilación (ASP) | Modula la velocidad de síntesis de triacilgliceroles en tejido adiposo |
| Hormonas esteroides | Distribución de grasa corporal |
| Adiponectina / adipo Q | Vía alterna del complemento. Participa en resistencia a insulina |
| TNF α | Interfiere la señalización de insulina. Causa resistencia a insulina en obesidad |

(fuente: Funciones endocrinas de la célula adiposa. Revista Endocrinología y Nutrición 2002; 10 (3): 140-146)

Para poder realizar sus funciones la leptina debe unirse a sus receptores específicos, localizados en distintos órganos, existiendo por lo menos 6 isoformas de estos receptores.^[3] El receptor de la leptina (*Ob-R*) fue identificado en 1995 por Tartaglia y colaboradores utilizando leptina marcada. Las isoformas del receptor de leptina incluyen tanto formas cortas como largas (*Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd*, *Ob-Re* y *Ob-Rf*). Está compuesto de una zona extracelular receptora de 816 aminoácidos, de un dominio transmembrana corto de 23 aminoácidos y, en la forma larga, de un dominio citoplasmático largo efector de 303 aminoácidos, responsable de la activación de las señales intracelulares (figura 7).^[4]

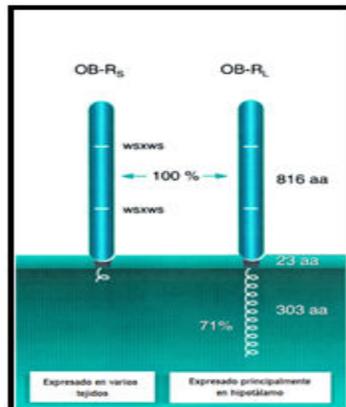
² Simón E, Del Barrio, A.S. Leptina y Obesidad. Anales Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 53-64

³ Auwerx J, Staels B. Leptin. The Lancet 1998; 351: 737-42

⁴ Carrascosa A, Yaste D. Leptina: Una hormona del tejido adiposo. Rev. Chil 1999;26:1

La forma corta del receptor (OB-R_S) se expresa en distintos tejidos y la forma larga (OB-R_L) predomina en el hipotálamo. Los dominios extracelulares de ambas formas son idénticos, así como los dominios transmembrana, radicando la diferencia en los intracelulares.

Figura 7: Formas corta y larga del OB-R (receptor de leptina)



(fuente: Tartaglia L.A. The leptin receptor J Biol Chem 1997; 272:6093-96)

Los dominios extracelulares de las formas cortas y largas del receptor son idénticos en toda la cadena, en cambio los dominios intracelulares pueden tener diferente longitud y secuencia. Adicionalmente, todos los dominios intracelulares de las formas cortas terminan inmediatamente después del punto de divergencia (después del aminoácido 29 del dominio intracelular). Los receptores humanos y de rata tienen gran similitud en la secuencia de aminoácidos tanto del dominio extracelular (78 %) como del intracelular (71%).^[5]

El lado extracelular del Ob-R (exones 1-15) contiene una región a la que pueden unirse dos moléculas de leptina, aunque no se conoce la estequiometría de unión de la leptina al receptor. El exón 16 codifica el dominio transmembrana del receptor presente en todas las variantes excepto en Ob-Re (forma soluble). La región implicada en la señalización intracelular presenta diferente tamaño. La isoforma Ob-Rb/Ob-RL, de mayor tamaño, posee todos los dominios implicados en la señalización intracelular y es capaz de activar factores de transcripción tipo STATs (Signal Transducer Activator Transcription) a través de la proteína-quinasa JAK (Janus Activated Kinase). En efecto, en el exón 17 se localiza un sitio de unión a JAK capaz de

⁵ Tartaglia L.A. *The leptin receptor*. J Biol Chem 1997; 272: 6093-6096.

activar a STAT5B. El sitio de interacción con STAT viene codificado por el exón 18b y puede unir a STAT1 y 3.^[6]

Se ha demostrado que las formas largas predominan en el hipotálamo, mientras que las formas cortas se encuentran en los demás tejidos. Las funciones de los receptores Ob-Rb (forma larga) consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del SNC, mientras que los isoformas cortas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf) se han relacionado con el transporte y aclaramiento de la leptina, con la regulación del sistema inmune, etc. La isoforma Ob-Re podría estar implicada en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, al ser una forma soluble.

La leptina realiza la mayoría de sus efectos metabólicos mediante la interacción con sus receptores específicos localizados en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos. Se ha descrito que cuando la leptina se une al receptor *Ob*, éste forma dímeros (figura 8) y transmite la señal de la leptina a través de las proteínas JAK (*Janus Activated Kinases*) a tres transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT -Signal Transducer and Activators of Transcription 3, 5 y 6-) citosólicas. Las JAK asociadas con el receptor inducen la fosforilación de residuos de tirosina (Y) sobre el dominio citoplasmático del receptor, creando sitios de ataque de fosfotirosina para las proteínas STAT. Después de la fosforilación de los residuos de tirosina de las proteínas STAT, éstas se disocian del receptor y forman los dímeros, a lo cual contribuyen los reguladores transcripcionales activos. Después del transporte al interior del núcleo se unirán a los elementos sensibles de los STAT y el DNA, estimulando la transcripción de los genes blanco sensibles.^[7]

Además de la existencia de receptores de leptina en el cerebro, se encuentran en órganos periféricos, lo que amplía su radio de acción más allá de ser un factor circulante de saciedad. En el cerebro, aparte de estar presentes en los plexos coroideos, también se han encontrado en regiones hipotalámicas como el núcleo arcuato, regiones para-ventricular y ventro-medial, que están implicadas en la regulación del balance energético y también en el hipocampo, cerebelo, corteza cerebral y endotelio capilar. En cuanto a los tejidos periféricos se encuentran en pulmón, riñón, hígado, páncreas, corteza adrenal, ovarios, testículos, músculo esquelético, células hematopoyéticas, tejido adiposo y tracto gastrointestinal.^[8]

En las personas obesas se ha descrito un estado de resistencia a la leptina que se caracteriza por una pérdida del balance energético a pesar de tener una mayor concentración de leptina tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. Esta resistencia se ha explicado con base en la saturación del sistema de transporte

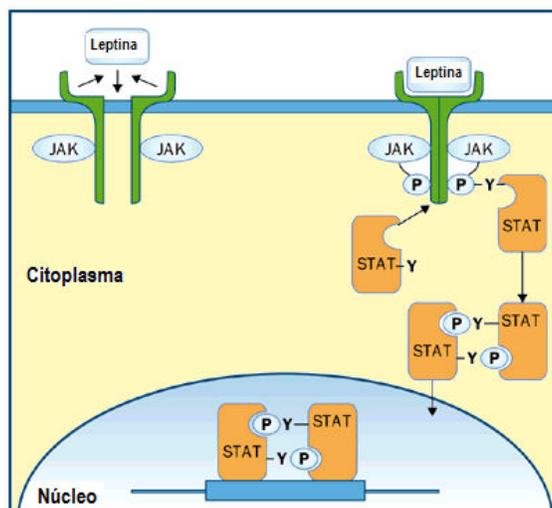
⁶ www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/textos9/revis2a.html

⁷ Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet* 1998;351:737-742

⁸ Simón E, Del Barrio, A.S. Leptina y Obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (Supl. 1): 53-64

hematoencefálico de la leptina o bien en alteraciones en los receptores. En cuanto a los niveles de leptina sufren importantes variaciones lo que sugiere una modulación multifactorial de su secreción.

Figura 8: Efecto de la unión de la leptina a su receptor.



(fuente : Auwerx J, Staels B. *Leptin*.The Lancet 1998 ;351 :737-742)

En condiciones normales cuando se produce un aumento de grasa en el organismo, la leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal. En las personas obesas aumenta la secreción de leptina llegando a alcanzar valores cuatro veces mayores que en los no obesos, lo cual refleja un estado de resistencia a la leptina.^[9]

Mediante diversos estudios se ha demostrado que la leptina realiza variadas e importantes funciones fisiológicas, las cuales pueden llevarse a cabo a nivel del sistema nervioso central (SNC) y en órganos periféricos. A nivel del SNC actúa sobre receptores específicos, cuya activación inhibe la ingesta (pérdida del apetito), activa el gasto energético (pérdida de grasa) y afecta numerosos procesos metabólicos. De este modo, como señal adipocitaria (reservas energéticas internas), la leptina participa en el control a mediano y largo plazo del balance energético. Defectos genéticos que implican la ausencia de leptina determinan, en ratones y humanos, la aparición temprana de obesidad mórbida, que puede ser revertida con la administración de dicha hormona.^[10]

⁹ Tierney, L. et al. Diagnóstico Clínico y Tratamiento, 2000. 35ª Ed. El Manual Moderno. Cap 26: 1055.

¹⁰ www.bq.ub.es/sebbm/XXIIICongreso/comunic/obtimpres.cgi?ref=R15002 El estómago humano produce leptina: función y sentido fisiológico

En efecto, la leptina secretada por los adipocitos, de acuerdo con las investigaciones más recientes, actúa como una señal nutricional que se dirige al SNC, y se encarga de modular los mecanismos neuroendocrinos que median diversas respuestas adaptativas y de comportamiento.

Los niveles plasmáticos de leptina en humanos muestran una alta correlación con la masa grasa total, incluso después de pérdida ponderal. Los sujetos obesos presentan elevados los niveles de leptina, siendo la producción de leptina por unidad de masa grasa, similar en individuos obesos y normoponderales. Tras la pérdida ponderal, los niveles de leptina, que disminuyen por debajo del valor estimado en función de la masa grasa, pueden indicar al cerebro la suficiencia de los depósitos grasos para la reproducción, el crecimiento, etc. Por debajo del umbral, una disminución subsiguiente de la leptina podría conllevar una cierta hiperfagia asociada a una reducción del gasto energético y de la fertilidad.^[11]

La leptina, secretada por los adipocitos u otras células hacia el torrente sanguíneo puede: a) atravesar la barrera hematoencefálica en donde desencadena mecanismos relacionados con la inhibición de la ingesta, la activación del gasto energético, la regulación de diversos procesos metabólicos y funciones neuroendocrinas; o b) participar en otras acciones como la angiogénesis, inmunidad, reproducción, absorción, entre otras.

En cuanto a las demás acciones que realiza la leptina, se mencionan las siguientes:

- Modifica el metabolismo de carbohidratos. En ratones ob/ob el tratamiento con leptina disminuye los niveles de glucosa sin modificar los de insulina y mejora la sensibilidad a la misma, es decir, aumenta la captación de glucosa por los tejidos. En un estudio realizado por Ceddia RB y col en 1999, se concluyó que en el hígado de rata perfundido *in situ* la leptina per se no afecta de forma directa a la glicólisis hepática o a su producción de glucosa, pero una concentración fisiológica de leptina es capaz de inducir de forma directa una marcada reducción en la producción de glucosa estimulada por glucagón. En hepatocitos aislados la leptina igualmente es capaz de reducir la producción de glucosa a partir de diferentes precursores.^[12]
- Estimula la lipólisis en el adipocito, provoca una modificación del reparto lipídico en el tejido muscular, estimula la termogénesis en el tejido adiposo marrón y es capaz de aumentar la síntesis de los ácidos grasos en el hígado.

¹¹ www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/textos9/revis2a.html Martí, A; Martínez, J.A. La leptina y la regulación del peso corporal.

¹² <http://www.seedo.es/Newsletter/Num002/PRE.HTM> Leptina y metabolismo de la glucosa en el hígado de rata.

Otra de las hormonas que intervienen activamente en el metabolismo de la glucosa es la adiponectina, la cual es sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo: Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, siendo este último el sitio primario donde tiene lugar la resistencia a la insulina.^[13] Los niveles circulantes de adiponectina se han correlacionado con un mayor o menor grado de resistencia a la insulina en población india americana y caucásica, y son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad y la enfermedad coronaria.^[14]

Igualmente, la concentración de adiponectina en pacientes con intolerancia a la glucosa, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y diabetes mellitus gestacional, es inferior a los individuos normoglucémicos.^[15] Se ha encontrado una correlación negativa entre la adiponectina plasmática y la producción endógena de glucosa, lo que apoya un papel de esta hormona en el metabolismo de la glucosa. Todo ello sugiere un papel de la hipoadiponectina en la patogenia de la diabetes tipo 2. La concentración plasmática de adiponectina también es superior en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en comparación con individuos no diabéticos, pero el tratamiento con insulina no afecta los valores de adiponectina.

La adiponectina es una de las proteínas plasmáticas más abundantes, constituyendo el 0.01 % de las proteínas plasmáticas totales. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina oscilan entre 5-10 µg/dl., siendo las concentraciones plasmáticas mayores en mujeres que en hombres.

Es una proteína de 247 aminoácidos que consta de cuatro dominios. El primer dominio es un péptido señal situado en la zona amino-terminal que permite la secreción de la hormona al exterior de los adipocitos; el segundo dominio es una región de 28 aminoácidos que varía entre especies; el tercer dominio es un dominio colágeno constituido por 22 tripletes glicina-x-tirosina; y por último, un dominio globular en la región carboxi-terminal.^[16]

Las moléculas de adiponectina se agrupan entre sí formando trímeros, hexámeros y polímeros. La adiponectina monomérica no se ha detectado en la circulación sanguínea y su presencia parece confinada al adipocito.

¹³ Arner P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-145

¹⁴ Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599

¹⁵ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperglucemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935

¹⁶ Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61

Existen dos receptores de adiponectina, llamados adipo R1 y adipo R2, que se expresan en tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, hígado, páncreas o tejido adiposo. La unión de la adiponectina a sus receptores aumenta la actividad de la protein-kinasa dependiente de AMP (AMPK) y el receptor alfa activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-alfa), favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y la entrada de glucosa en los tejidos.

CAPÍTULO V

PAPEL DEL PÁNCREAS EN EL METABOLISMO

El páncreas, es una glándula sólida localizada transversalmente sobre la pared posterior del abdomen. Su longitud oscila entre 15 y 20 cm., tiene una anchura de unos 3,8 cm. y un grosor de 1,3 a 2,5 cm. Pesa 85 g., y su cabeza se localiza en la concavidad del duodeno llamada asa duodenal.^[1]

Anteriormente se consideraba al páncreas como un órgano estático, actualmente es considerado dinámico. Este dinamismo endocrino del páncreas se puede definir como la capacidad que tiene este órgano para regular la masa de células beta según las necesidades de insulina y poder así garantizar un óptimo control de la glucemia. Esta plasticidad celular implica tanto una capacidad de expansión como de disminución de la masa de células beta. El páncreas endocrino está en continua remodelación mediante un proceso dinámico, en el cual participan procesos tanto de regeneración como la muerte celular. Existen numerosos factores genéticos, metabólicos y ambientales que afectan este proceso de remodelación. El balance entre los diferentes mecanismos que controlan la masa de células beta permite que ésta se adapte a las necesidades metabólicas de diferentes situaciones como embarazo y la obesidad.

Los mecanismos de adaptación de la célula beta funcional, aunque son diversos, no son excluyentes y pueden actuar simultáneamente. Tanto la involución como la expresión de la célula beta no sólo conllevan cambios en el número de células, sino también en el tamaño celular mediante el aumento (hipertrofia) o disminución (atrofia) del volumen celular. Además de estos mecanismos compensatorios, que actúan a mediano o largo plazo, no debemos olvidar que existen otros mecanismos a corto plazo que permiten adaptar la funcionalidad de la célula beta a las variaciones de las necesidades metabólicas del organismo. Por ejemplo, la célula beta puede aumentar su capacidad de secretar inulina usando una gran variedad de complejos mecanismos con un aumento en la síntesis o secreción de insulina o la variación del umbral de respuesta a los diferentes estímulos.

En relación a los mecanismos que controlan la masa de células beta, el número absoluto de células beta puede aumentar mediante dos mecanismos: replicación y neogénesis. En los roedores, durante el periodo neonatal y hasta el momento del fin de la lactancia, se produce un remodelado del páncreas endocrino que es

¹ Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana. Editorial Porrúa 15va edición. Tomo 3, 1976,3:181-203 203-212

fundamental para la maduración de la célula beta y que permite su correcto funcionamiento y respuesta a los principales secretagogos. Esta maduración tiene lugar mediante los cambios que se producen en los procesos de replicación y neogénesis, así como los apoptóticos, durante las primeras semanas de vida del animal.

Alteraciones en la dieta tanto durante el embarazo como durante la lactancia modifican la maduración de la célula beta y podrían tener consecuencias a largo plazo amenazando la capacidad homeostática del páncreas endocrino. El suministro de nutrientes al feto depende del estado nutricional de la madre y de la capacidad de la placenta para el transporte de estos nutrientes. Cualquier desequilibrio puede dar lugar a la restricción del crecimiento fetal o sobrecrecimiento fetal. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) se debe principalmente a una reducción de la circulación uteroplacentaria, la desnutrición materna o la malnutrición. Se ha demostrado que el número de células beta productoras de insulina y el importe total de los tejidos endocrinos se han reducido en el páncreas de los fetos con retraso de crecimiento; además, en la actualidad se sabe que una inmaduración de la célula beta durante este periodo incrementa las probabilidades de desarrollar diabetes o intolerancia a la glucosa en la madurez.^[2]

El páncreas, a diferencia de otros órganos, tiene una capacidad regenerativa muy limitada. Esto se debe probablemente a una baja tasa de replicación o a la dificultad de activar la neogénesis. Sin embargo, en determinadas situaciones se ha podido estimular la capacidad regenerativa del páncreas. En todos los modelos en los cuales se ha estudiado la capacidad regenerativa del páncreas, se ha inducido un daño en el tejido pancreático ya sea mediante tóxicos químicos o por cirugía: El daño químico se produce mediante la administración de estreptozocina o aloxano, dos drogas que selectivamente destruyen la célula beta. Para los modelos con daño por cirugía, se puede utilizar una pancreatectomía parcial (70%) o subtotal (90-95%), o una ligación del ducto. En este último caso se produce una destrucción e inflamación de una parte del páncreas debido a la liberación de los productos de secreción exocrino.

El páncreas es una glándula de secreción mixta que posee dos funciones principales, una endocrina y otra exocrina. La función endocrina es la encargada de producir y segregar hormonas importantes, entre otras, la insulina y el glucagón que intervienen en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La función exocrina consiste en la producción del jugo pancreático que se vierte a la segunda porción del duodeno a través de dos conductos excretores: uno principal llamado conducto de Wirsung y otro accesorio llamado conducto de Santorini (se desprende del principal). El jugo pancreático se produce en los acinos pancreáticos, y está formado por agua, bicarbonato, y numerosas enzimas digestivas, como la tripsina y quimotripsina (digieren proteínas), amilasa (digiere polisacáridos), lipasa (digiere triacilglicérolos o lípidos), ribonucleasa (digiere ARN) y desoxirribonucleasa (digiere ADN).^[3]

² Menjivar M., Rodríguez-Trejo A. Transcription factors of páncreas development and diabetes. Transworld Research Network (2008):1-20

³ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} Edición, Año 2000.

Las hormonas peptídicas, insulina, glucagón y somatostatina, así como el péptido pancreático se producen en grupos celulares especializados contenidos en los islotes de Langerhans; en estos, se distinguen cuatro clases principales de células; células A o alfa (α), células B o beta (β), células D o delta (δ) y las células PP, y cada una de estas clases de células produce un sólo tipo de hormona.

Los tres linajes celulares (exocrino, endocrino y ductal) que forman el páncreas adulto proceden de un grupo común de células precursoras de origen endodérmico.^[4] El conocimiento de los factores y de los mecanismos de señalización implicados en el proceso de diferenciación pancreática constituye un reto complejo de la biología del desarrollo. Además, muchos investigadores buscan pistas en el área del desarrollo pancreático que puedan ser útiles para el diseño de protocolos de generación de células productoras de insulina a partir de fuentes renovables como las células madre.

En los seres humanos, la formación del páncreas se inicia de manera temprana durante el desarrollo embrionario. La primera iniciación visual de morfogénesis pancreática consta de dos divertículos, uno dorsal primero y otro ventral después, se hacen visibles en la zona del endodermo del intestino primitivo que dará lugar al duodeno. La diferenciación del páncreas comienza en 26 días postconcepción (26 DPC), cuando el primordio dorsal aparece como un divertículo en el intestino en formación. El primordio ventral está situado cerca del conducto biliar y aparece entre 30 y 35 DPC. Durante la embriogénesis, las yemas de los primordios dorsal y ventral se extienden dentro del mesénquima y en el 37 DPC la porción ventral gira a la derecha, y se continúa detrás de la yema duodenal en desarrollo. Al final del período embrionario (56 DPC), como el estómago y el duodeno rotan, la yema ventral y el orificio hepatopancreático se mueven hasta que ellos entran en contacto y se funden con la yema dorsal.^[5] Figura 9.

En realidad son pocos los estudios en humanos que indican los procesos de diferenciación celular del páncreas, la mayoría de los estudios y el conocimiento de esta área se basa en estudios realizados en ratones y pollos, esto debido a situaciones de ética y limitaciones de acceso de tejidos; sin embargo, se sabe que en los humanos la diferenciación endocrina es aparente desde las etapas más iniciales del desarrollo pancreático y las células endocrinas positivas para las cuatro hormonas insulares están presentes ya en la semana 10.

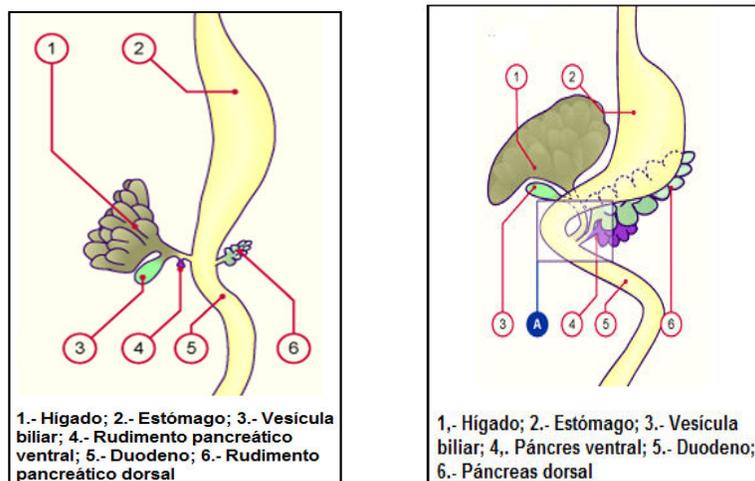
Los cambios en programas de expresión genética, así como la cascada de señales extracelulares son los responsables de la expresión y diferenciación de los precursores endodérmicos hacia los distintos linajes pancreáticos. Dichos cambios son dirigidos por una cascada de factores de transcripción cuyas activaciones-inactivaciones coordinadas permiten la progresión del precursor pluripotente a la célula pancreática diferenciada. La identificación de estos factores y las relaciones epistáticas existentes entre ellos es

⁴ Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cell. Trends Endocrinol. Metab. 2005;11:375-378

⁵ Ackermann M Amanda, Gannon Maureen. Molecular regulation of pancreatic β cells mass development, maintenance and expansion. Journal molecular Endocrinology; 2007;38:198-206

indispensable para llegar a comprender los procesos que culminan en la formación de la células del islote. En muchos casos, proteínas ya conocidas debido a su papel en el mantenimiento del fenotipo de la célula endocrina diferenciada han resultado ser cruciales para el desarrollo de este mismo tipo celular durante la embriogénesis. Por ejemplo, factores reguladores del gen de la insulina como Pdx-1 o Neuro D/BETA2 son clave para el desarrollo endocrino y/o pancreático.^[6] La información obtenida mediante técnicas de biología molecular clásica y, en especial, mediante el estudio de modelos genéticos en ratón ha permitido elaborar la cascada de factores de transcripción propuesta en la figura 10. Se trata de un modelo aún incompleto y posiblemente mucho más simple de lo que ocurre en la realidad. Por ejemplo, muchos de los factores enumerados actúan en más de un momento del desarrollo y con funciones marcadamente distintas en cada uno de dichos momentos.

Figura 9: Desarrollo pancreático.



(fuente: Embriology.ch, University of Fribourg, Lausanne and Bern, Switzerland)

Los factores Pdx-1 y Hb9 se expresan en el endodermo pancreático antes de que se inicie la formación de los primordios. En ausencia de Hb9 no se forma el primordio dorsal pero si el ventral. En cambio, en ausencia de de Pdx-1 se inicia la formación de ambos primordios pero su crecimiento y morfogénesis quedan interrumpidas en las etapas más tempranas del desarrollo.

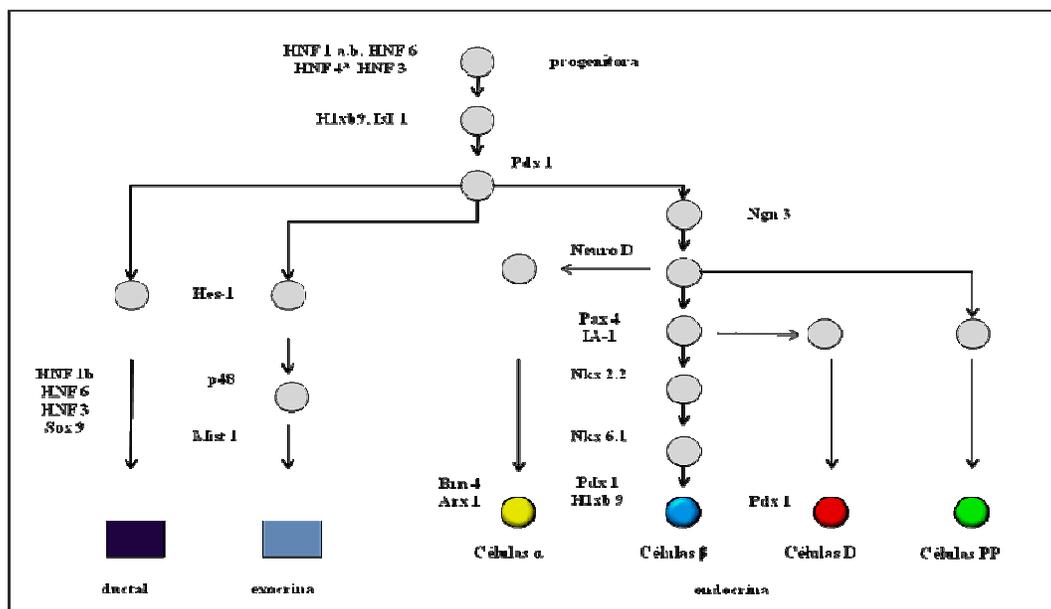
⁶ Cleaver O, Melton D. Endothelial signaling during development. Nature medicine 2003;9:661-668

La importancia de Pdx-1 en el desarrollo pancreático ha sido confirmada en estudios recientes de linaje celular que han demostrado que todas las células pancreáticas derivan de células positivas para Pdx-1. La expresión de Pdx-1 y Hb9 disminuye, pero vuelve a reaparecer en las células beta ya diferenciadas.

Neurogenina 3 (Ngn3) es el factor pro-endocrino clave en el páncreas, actúa a modo de interruptor de la cascada transcripcional que culmina en la formación de las células endocrinas del islote. No obstante, su expresión es transitoria, por lo tanto, otros factores, activados directa o indirectamente por Ngn3, deben continuar y finalizar el proceso de diferenciación. Algunos de estos factores son: NeuroD/BETA2, Pax4, Nkx2.2 e IA-1.^[7]

El modelo vigente establece que la acción concertada de distintos factores de transcripción, que funcionan en paralelo con Ngn3 o por debajo de la misma, es la responsable de determinación de linaje endocrino específico. Así, Pax4 y Arx son necesarios para la especificación de los linajes beta y alfa, respectivamente. La ausencia simultánea de los dos factores resulta en la pérdida total de células beta y alfa y en el aumento de células delta. También los factores Nkx2.2 y Nkx6.1 juegan un papel relevante en la determinación del linaje beta.

Figura 10: Diferenciación células pancreáticas



(fuente: El islote pancreático en el desarrollo y tratamiento de la diabetes. Barberá A, Gasa R.)
(Inst. de Invst. Biomédicas August Pi Sunyer)

⁷ Wilson ME, Scheel D, German MS. Gene expression cascades in pancreatic development. Mechanisms of development. 2003;120:65-80

La formación del páncreas requiere una serie de señales inductivas, unas iniciales y otras secundarias, procedentes de tejidos vecinos que dirijan su diferenciación. Para la correcta formación del páncreas son necesarias señales enviadas por tejidos mesodermicos situados cerca del endodermo pancreático. El notocordio envía señales que reprimen la expresión de Sonic Hedgehog (Shh) en el endodermo prepancreático dorsal, lo que constituye un prerequisite para la expresión de Pdx-1 en esta región y para el consiguiente desarrollo del páncreas. La activina-b, perteneciente a la familia de TGFβ (factor de crecimiento transformante beta) y el FGF2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2) son dos de las moléculas secretadas por el notocordio y mediadoras de dicho efecto. La especificación del páncreas ventral ocurre de manera independiente. Pdx-1 se expresa en el endodermo ventral y las señales procedentes del mesodermo cardiaco y el septum transversum no son necesarias para inducir la expresión de este factor en la región prepancreática sino para inhibir su expresión en la región prehepática.

El mismo FGF2 o BMP4 (proteína morfogénica ósea 4), otro miembro de la familia TGFβ, son dos de las moléculas encargadas de inhibir la expresión de Pdx-1 en la región prehepática permitiendo así el desarrollo del hígado. Por lo tanto, los mismos morfógenos se encargarían de la inducción del páncreas dorsal y ventral pero con estrategias esencialmente opuestas.

La interacción con vasos sanguíneos es también crítica para la diferenciación del páncreas. Estudios *in vitro* han demostrado que señales procedentes del endotelio de la aorta son necesarias para inducir la expresión de Pdx-1 e insulina en el endodermo prepancreático dorsal. Las moléculas mediadoras de dicho efecto incluyen miembros de la familia FGF.

Una vez iniciada la formación de los primordios, la proliferación y morfogénesis del epitelio pancreático depende de las señales procedentes del mesénquima circundante. Se postula que estas señales son determinantes para establecer la proporción de tejido exocrino versus endocrino del páncreas. Experimentos en cultivo celular demuestran que el mesénquima es necesario para la estimulación del crecimiento epitelial y de la diferenciación exocrina. Una de las moléculas candidatas secretadas por el mesénquima y que podría participar en la inducción del destino exocrino es la folistatina. Esta molécula actuaría uniéndose a miembros de la familia TGF como la activina o los BMP's inhibiendo su acción. De hecho, moléculas de la familia de TGFβ se expresan en el epitelio pancreático y suprimen el desarrollo exocrino en etapas tempranas del desarrollo.

A continuación se señalan las principales células pancreáticas:

a) Células α .

Secretan la hormona hiperglucemiante glucagón, que es una cadena polipeptídica única de 29 aminoácidos, se forma a partir de precursores más largos (preproglucagón y proglucagón) por ruptura proteolítica específicas. El glucagón estimula la glucogenólisis hepática con formación de glucosa, estimula también la gluconeogénesis y posee acciones lipolíticas en el hígado y en el tejido adiposo. La liberación del glucagón obedece principalmente a niveles bajos de glucosa en sangre. Los aminoácidos y la adrenalina también provocan su secreción.

b) Células β .

Secretan la insulina, la cual es una hormona polipeptídica de 51 aminoácidos con peso molecular de PM 5,700 y codificada por un único gen situado en el cromosoma 11 (11p15.5) que consta de tres exones y dos intrones.^[8] Está formada por dos cadenas polipeptídicas A y B unidas por dos puentes disulfuro y se sintetiza en las células pancreáticas β bajo forma de un precursor inactivo de cadena única, la proinsulina, con una “secuencia señal” en el grupo amino-terminal que dirige su introducción en las vesículas de secreción.

La eliminación proteolítica de la secuencia señal y la formación de tres puentes disulfuro la transforman en proinsulina, que se almacena en gránulos de secreción en las células β . Cuando los niveles elevados de glucosa en sangre desencadenan la secreción de insulina, la proinsulina es transformada en insulina por la acción concertada de tres enzimas: la convertasa 2 de prohormona (PC2), que ejerce su acción separadora en la unión entre la pieza conectora y la cadena A; la convertasa 3 de prohormona (PC3) llamada también convertasa 1 de prohormona, (PC1) que ejerce su función separadora en la unión entre la cadena B y la pieza conectora; y la carboxipeptidasa, que “recorta” los dos aminoácidos dibásicos restantes en el extremo carboxilo terminal de la cadena B.^[9] Es así como se forma la insulina y el péptido C. Figura 11.

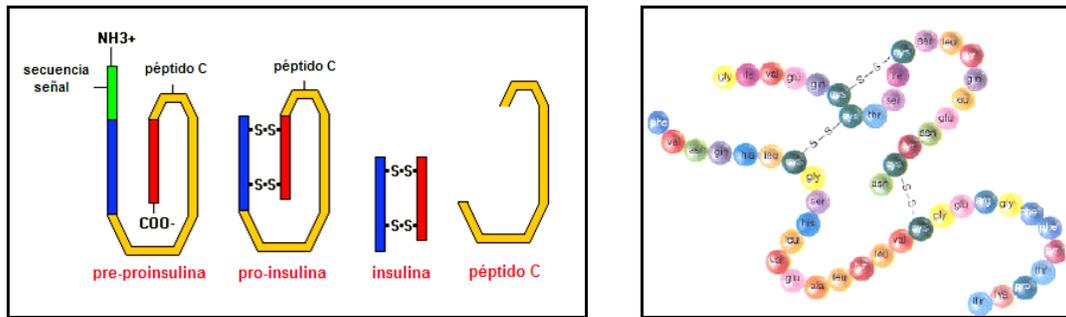
La insulina es una hormona muy importante en la regulación de la glucemia y en el metabolismo de los carbohidratos. Esta sustancia secretada por las células β tiene como órganos blanco principalmente el hígado, músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina es la principal hormona responsable de la utilización y almacenamiento de la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos, mientras que inhibe los procesos catabólicos sobre el glucagón, las grasas y las proteínas.^[10]

⁸ Harper ME, Ullrich A, Saunders GF. Localization of the human insulin gene to the distal end of short arm of chromosome 11. Proc. Natl. acad. Sci., 1981;78(7):4458-4460

⁹ Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. Proc Natl acad Sci., 1967;57:473-480

¹⁰ Pacheco L. Daniel, Bioquímica estructural y aplicada a la medicina. I.P.N. 1^{ra} edición, México 2001. Pag. 332-339

Figura 11: Formación de insulina



(fuente: www.mx.imagenes.search.insulina)

La insulina estimula el transporte de la glucosa al hígado, músculo y tejido adiposo y posee una importante acción hipoglucemiante con efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos como resultado de la estimulación del consumo de glucosa tisular; también estimula la formación de glucógeno hepático, lipogénesis y el depósito de grasa en el tejido adiposo y el músculo. Así mismo, la insulina disminuye la gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis en el tejido adiposo, la cetogénesis y la proteólisis, mientras que estimula la síntesis proteica en el músculo.

c) Células delta δ .

Secretan la somatostatina, hormona polipeptídica que inhibe la secreción de insulina y glucagón por el páncreas y la secreción de la hormona del crecimiento. La somatostatina se produce y secreta no sólo en las células pancreáticas delta, sino también en el hipotálamo y determinadas células intestinales. Su papel fisiológico o fisiopatológico en el metabolismo de los carbohidratos no ha sido dilucidado del todo.

d) Células PP.

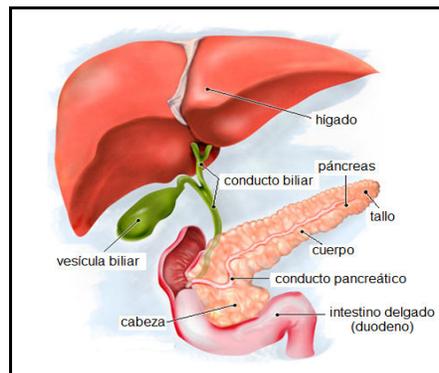
Secretan un péptido de 36 aminoácidos con peso molecular de 4300, cuyo aminoácido carboxilo terminal es una amida de la tirosina. Esta hormona además es producida por el páncreas exocrino, en concreto por el duodeno y su región adyacente. Entre las funciones del polipéptido pancreático destacan la inhibición de zimógenos pancreáticos, la relajación de la vesícula biliar y el aumento, tanto del vaciamiento gástrico, motilidad gastrointestinal así como del tránsito intestinal. Su secreción depende de diversos factores tales como la ingestión de proteínas, el ayuno, el ejercicio, una intensa hipoglucemia y la estimulación por el nervio vago, siendo inhibida por efecto de la somatostatina y la administración de glucosa por vía intravenosa. Sus niveles en plasma aumentan como consecuencia de un insulinoma, gastrinoma, diabetes tipo 1, así como de casos de hiperparatiroidismo, disminuyendo los niveles en casos de neuropatía diabética.

CAPÍTULO VI

PAPEL DEL HÍGADO EN EL METABOLISMO

El hígado es el órgano interno más grande de los vertebrados. Pesa cerca de 1.5 kg, es de color rojo oscuro y está situado en el hipocondrio derecho y abarca desde epigastrio hasta la parte más alta del hipocondrio izquierdo. Está colocado inmediatamente por debajo del diafragma y por encima del estómago y de las asas del intestino delgado. Corresponde por detrás a las últimas tres vértebras dorsales, y al nivel de la línea axilar derecha, a las siete últimas costillas.^[1]

Figura 12: Dibujo del hígado



(fuente: Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana, Editorial Porrúa, 15^{va} edición, 1976)

En el embrión, el hígado surge como un crecimiento excesivo de la porción superior del duodeno, justo por debajo del estómago. A diferencia de cualquier otro órgano, el hígado tiene dos vías por las que recibe sangre: la arteria hepática, que transporta sangre oxigenada procedente del corazón, y la vena porta, que transporta sustancias alimenticias desde el estómago y los intestinos. Estos vasos sanguíneos penetran en el tejido glandular del hígado y se dividen hasta formar sinusoides capilares diminutos (capilares por los que circula la sangre desde la vena porta y la arteria hepática y va a parar a la vena centrolobulillar o vena central).

¹ Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana. Editorial Porrúa 15va edición. Tomo 3, 1976,3:181-203 203-212

El hígado obtiene su propio suministro de sangre oxigenada de la arteria hepática, que se bifurca de la aorta. La sangre que abandona el hígado es recogida por las venas hepáticas, unidas entre sí para formar una sola vena hepática, que vierte la sangre que transporta en la vena cava inferior; desde la vena cava inferior la sangre regresa al lado derecho del corazón, para ser bombeada hacia los pulmones.

El hígado está constituido por formaciones diminutas que reciben el nombre de lobulillos o lóbulos hepáticos y están separados entre sí por tejido conectivo; en la periferia también se encuentran los espacios porta, que contienen cada uno un conducto biliar, y una rama de la vena porta y otra de la arteria hepática. Estos lobulillos tienen forma hexagonal; están compuestos por columnas de células hepáticas o hepatocitos dispuestas de forma radial alrededor de la vena central, rodeadas por canales diminutos, conocidos como canaliculos biliares, hacia los que se vierte la bilis que segregan los hepatocitos. Estos canales se unen para formar conductos cada vez más grandes, que terminan en el conducto hepático. El conducto hepático y el conducto procedente de la vesícula biliar forman el conducto común de la bilis, que descarga su contenido en el duodeno. Por lo general, en los primates y en los carnívoros el conducto pancreático se une con el conducto común de la bilis antes de penetrar en el intestino.^[2]

Cada tejido y órgano del cuerpo humano tiene una función especializada que se manifiesta en su anatomía y en su actividad metabólica. El músculo esquelético, por ejemplo, utiliza la energía metabólica para producir movimiento; el tejido adiposo almacena y libera grasas, que se utilizan como combustible en todo el organismo; el cerebro bombea iones para producir señales eléctricas. El hígado tiene un papel central de procesamientos y distribución en el metabolismo y proporciona a todos los demás órganos y tejidos una mezcla de nutrientes adecuados a través del torrente sanguíneo. La función central del hígado se pone de relieve refiriéndonos a todos los demás órganos y tejidos como “extrahepáticos” o “periféricos”.

Durante la digestión, en el conducto gastrointestinal de los mamíferos, los tres principales grupos de nutrientes (glúcidos, proteínas y grasas) se exponen a la acción de las enzimas digestivas hasta convertirse en sus subunidades monoméricas. Esta ruptura es necesaria puesto que las células epiteliales que envuelven la luz intestinal son capaces de absorber sólo moléculas relativamente pequeñas. Muchos de los ácidos grasos y de los monoacilgliceroles, liberados en el intestino tras la digestión se convierten de nuevo en triacilgliceroles en el interior de estas células.^[3]

Después de ser absorbidos, la mayor parte de azúcares y aminoácidos y algunos triacilgliceroles (particularmente los de ácidos grasos de cadena corta), pasan a la sangre y son captados por los hepatocitos; el resto de triacilgliceroles, utiliza una ruta distinta a través del sistema linfático y entran en el tejido adiposo.

² Ham W. Arthur. Tratado de Histología. Editorial Interamericana 7ma edición. 1975:22, 637-61

³ Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana. Editorial Porrúa 15va edición. Tomo 3, 1976,3:181-203 203-212

Los hepatocitos transforman los nutrientes obtenidos de la dieta en los combustibles y precursores necesarios para cada tejido y los exportan a la sangre. Los tipos y cantidades de nutrientes que alcanza el hígado varían con distintos factores, incluyendo el tipo de dieta y el intervalo de tiempo entre comidas. La demanda de combustibles y precursores por parte de los tejidos extrahepáticos varía según los distintos órganos y la actividad del organismo. El hígado tiene una remarcada flexibilidad metabólica para adaptarse a estas circunstancias variables; por ejemplo, cuando la dieta es rica en proteínas, los hepatocitos contienen niveles elevados de enzimas para el catabolismo de aminoácidos y la gluconeogénesis, al cambiar a una dieta rica en glúcidos, los niveles de estas enzimas caen en pocas horas y empiezan a sintetizarse las enzimas esenciales para el metabolismo de los glúcidos. El hígado constituye un órgano esencial para la regulación de la glucemia. Es el sitio efector fundamental de la gluconeogénesis (formación de glucosa a partir de otras fuentes como glicerol y aminoácidos), la glucogénesis y la lipogénesis. Actúa como un “glucostato”, ya que cuando la glucosa tiende a disminuir incrementa la glucogenólisis y la gluconeogénesis, mientras que cuando ésta tiende a aumentar transforma la glucosa en glucógeno y en ácidos grasos.^[4] El mecanismo de regulación hepática de la glucosa es directo, en función de la concentración de glucosa en el hígado, e indirecto mediante la acción de diversas glándulas endócrinas y del sistema nervioso central (SNC).

Así pues, el hígado actúa como un centro de distribución del organismo: envía nutrientes en las cantidades necesarias a otros órganos, amortigua las fluctuaciones metabólicas provocadas por la ingesta intermitente de comida y transforma el exceso de grupos amina en urea y otros productos que serán procesados por los riñones.

Además del procesamiento y distribución de carbohidratos, grasas y aminoácidos, el hígado tiene también un papel importante en la destoxificación de compuestos orgánicos extraños, como fármacos, aditivos presentes en alimentos, conservantes y otros posibles agentes peligrosos sin valor alimenticio. El proceso de destoxificación implica normalmente una hidroxilación, dependiente del citocromo p-450, de compuestos orgánicos relativamente insolubles, con lo que aumenta su solubilidad y se facilita su posterior eliminación.^[5]

⁴ Guyton C. Arthur. Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana, 5^{ta} edición. 1977. pag. 936-939

⁵ Manual de Entrenamiento Laboratorios Silanes, S.A., México año 2004

CAPÍTULO VII

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La regulación de la secreción de insulina está controlada no sólo por aspectos genéticos, sino que además intervienen eventos de conducta iónica, segundos mensajeros y de tipo metabólicos; este último punto es muy importante, principalmente por una relación de retroalimentación con el aporte de nutrientes. Cuando el aporte de los mismos es abundante se segrega insulina en respuesta a su llegada; y esto tiene como fin la utilización de los mismos, conservando los nutrientes endógenos.

La biosíntesis y secreción de insulina por las células beta pancreáticas es regulada por una gran variedad de factores incluyendo a la glucosa, algunos aminoácidos, neurotransmisores y hormonas; siendo la glucosa una molécula reguladora fundamental,^[1] es decir, con concentraciones plasmáticas de 50 mg/dl no se segrega nada de insulina, mientras que con una concentración de 250 mg/dl la degranulación es máxima. La secreción de insulina es pulsátil y básica. Ante una breve exposición de las células β a la glucosa se produce una liberación rápida pero pasajera, sin embargo, si la exposición es continua, se produce una liberación de los gránulos prefabricados y posteriormente una síntesis "*de novo*" de insulina. Otros reguladores menos importantes son los aminoácidos, parte de los cuales actúan sinérgicamente con la glucosa; los lípidos, apenas contribuyen, al igual que algunas hormonas.

El mecanismo de liberación de la insulina es bien conocido, y se basa en un esquema de acoplamiento estímulo-secreción de las células beta. La glucosa entra al citoplasma de la célula pancreática a través de transportadores específicos (GLUT-2), donde se metaboliza a piruvato mediante la glicolisis. El piruvato en la célula beta es mayoritariamente metabolizado por vía aerobia, de manera que entra a la mitocondria, activando el ciclo de Krebs que da lugar a la producción de CO₂ y nucleótidos NADH y FADH₂. Estos últimos actúan como fuente de transferencia de electrones en la cadena de reacciones que participan en la fosforilación oxidativa y en la síntesis de ATP.

¹ Feling P, Bergman M., The endocrine pancreas: Diabetes mellitus in: Endocrinology and metabolism 3^{ra} edición, Mc Graw Hill, New York 1995. Pag. 1197-1250

En el proceso de regulación de la secreción de insulina por las células beta por glucosa intervienen los canales iónicos; estos, al igual que las enzimas, tienen sustratos específicos (potasio, sodio, calcio). Estos iones atraviesan la membrana por difusión simple, pero los canales permiten su paso de manera selectiva.

Durante los últimos años se han logrado impresionantes avances en la comprensión de la estructura y función de los canales de potasio. Utilizando canales iónicos purificados de bacterias, los investigadores demostraron que los canales de potasio presentan un poro con forma de “tienda india invertida”, que sobresale a través de la membrana celular y que es altamente selectivo para el potasio. Dependiendo del tipo de canal de potasio, existe generalmente un mecanismo de “compuerta”, es decir, un mecanismo que abre el poro del canal en respuesta a un ligando químico como el calcio; o bien, en respuesta a un cambio de voltaje a través de la membrana celular.^[2] Los canales de potasio sensibles a ATP (canales Katp) deben su nombre a la regulación inhibitoria conferida por el ATP intracelular, por lo que un descenso en la concentración de esta nucleótido favorece la acción del canal. Estos canales fueron descritos por primera vez en miocitos cardiacos,^[3] pero ya se han encontrado en una gran variedad de tejidos y células excitables, incluyendo las células beta del páncreas,^[4] células del músculo liso y esquelético, así como en neuronas. En todas las células los canales Katp acoplan el estado metabólico celular con actividad eléctrica de la membrana plasmática.^[5] Estos canales, además de regular el potencial de reposo, también modulan el potencial de acción, y esto puede desempeñar un papel importante en los procesos fisiológicos.

El incremento en la razón ATP/ADP da lugar al cierre de los canales de Katp, lo cual lleva a una despolarización respecto a los valores de potencial de reposo que se sitúan de -60 a -80 mV. En ausencia de glucosa, la conductancia de los canales de Katp es de 4 nanosegundos, y con el incremento de la concentración de la misma, se produce una disminución creciente de esta conductividad con una inhibición media del orden de 5 mmol/l de glucosa. La despolarización deriva del cierre de canales de Katp activa los canales de calcio Ca^{+2} dependientes de voltaje, permitiendo así la entrada de Ca^{+2} desde el exterior.

En condiciones de concentraciones estimuladoras de glucosa, la actividad eléctrica de las células beta sigue un patrón oscilatorio en el islote de manera que se generan oscilaciones del potencial de acción (fase activa), y una fase de repolarización del potencial de membrana. Si bien durante los potenciales de acción de la fase activa sólo intervienen corrientes de Ca^{+2} mediadas por canales tipo L en ratones, en humanos, además participan corrientes sodio (Na^{+}) dependientes de voltaje. El incremento de Ca^{+2} en el citoplasma derivado de la apertura de canales de Ca^{+2} dependientes del potencial de membrana es la señal que desencadena la

² MacKinnon R. Nothing automatic about ion-channel structures. *Nature*. 2002; 416:261-2

³ Norma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983;305:147-8.

⁴ Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic β-cells. *Nature*. 1984;311:271-3.

⁵ Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosina triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*. 1999; 20:101-35.

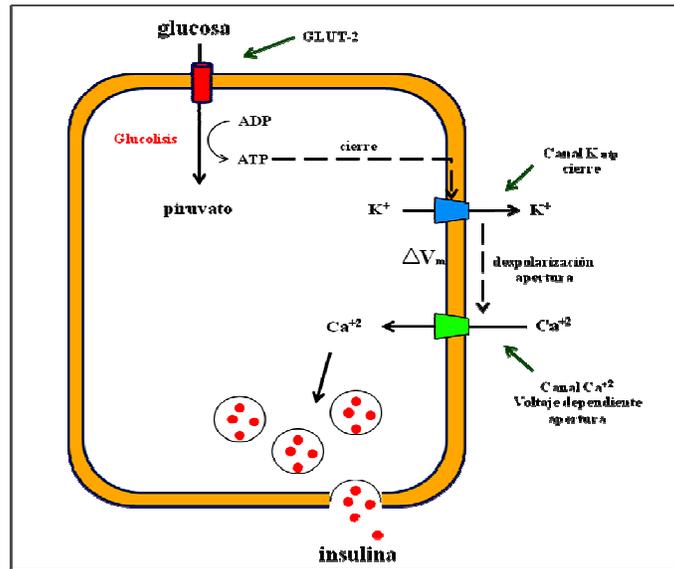
secreción de insulina. Ante un estímulo de glucosa por arriba de 8.0 mmol/l, se produce una señal de Ca^{+2} oscilatoria que da lugar a una liberación pulsátil de insulina.

Además, de un efecto directo sobre la secreción de las células beta, la glucosa también ejerce una acción indirecta al estimular la exocitosis de la propia población de células beta y de células vecinas, favoreciendo así la cosecreción junto a las hormonas del islote de diferentes moléculas que permiten una regulación autócrina y parácrina. En condiciones de hipoglicemia se secreta glucagón, que tiene un efecto positivo sobre la secreción de insulina, posiblemente por incremento de los niveles de AMP cíclico de la célula beta. En cambio, a concentraciones elevadas de glucosa extracelular se secretan varias moléculas con efecto inhibitorio. Una de ellas es la somatostatina liberada desde las células delta. Aunque el mecanismo de acción no está completamente analizado, parece que implica una disminución de los niveles de AMP cíclico. Por otro lado, el ácido gama aminobutírico (GABA) cosecretado con la insulina, regula negativamente y de manera autócrina al unirse a receptores GABA que se expresan en las células beta. La disminución de la exocitosis tiene lugar por activación de la proteína G inhibitoria.

Por último, comentar el papel autócrino y parácrino del ATP extracelular que se cosecreta junto a las hormonas de los islotes desde los gránulos. Estudios recientes utilizando técnicas electrofisiológicas demuestran que el ATP es capaz de reducir la secreción inducida por glucosa actuando a varios niveles pero sobre todo por una interferencia directa con el proceso de exocitosis.

En la siguiente figura ilustran los mecanismos de la regulación de la secreción de insulina de la célula beta por glucosa.

Figura 13: Regulación de la secreción de insulina de la célula beta por glucosa



(Idea: Brandan N, Luponio A.)
(Fac. de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste, Argentina)

CAPÍTULO VIII RECEPTORES DE INSULINA

La glucosa es el principal sustrato energético, y para su ingreso a las células se requiere una proteína transportadora en la membrana celular. Se han descrito dos sistemas de transporte para glucosa y otros monosacáridos: los transportadores de sodio y glucosa llamados SGLT (sodium-glucose transporters) y los transportadores de glucosa llamados GLUT (glucose transporters).

Las acciones de la insulina inician con el acoplamiento a su receptor específico, localizado en la superficie de la membrana celular de los tejidos dependientes de ella. El receptor de insulina es una glucoproteína (peso molecular entre 330,000 y 440,000), y posee una gran afinidad y especificidad por la insulina a la cual se fija.

Casi todos los tejidos de mamíferos contienen receptores de insulina, si bien la cantidad es muy variable, las cifras más altas se encuentran en los tejidos sensibles a la insulina como músculo, hígado y tejido adiposo (200,000 a 300,000 receptores por célula) y se encuentra un número bastante menor en tejidos diana no clásicos como eritrocitos circulantes y encéfalo. El receptor de insulina es elaborado por el gen localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (banda citogénica 13.2-13.3), abarca más de 150 kilobases y consta de de 22 exones separados por los intrones.

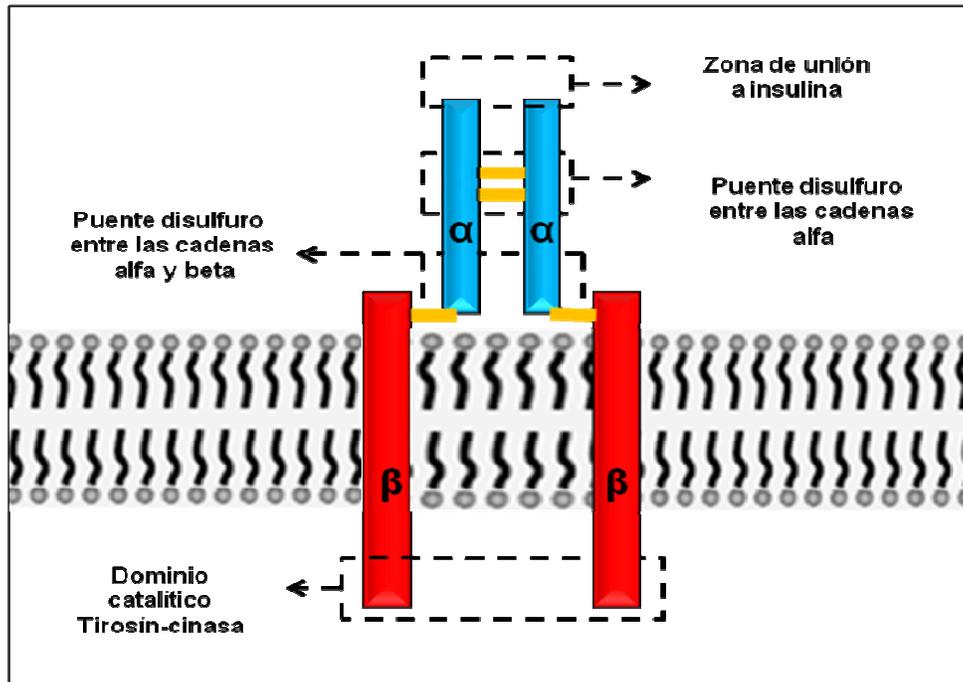
Estos receptores de insulina están compuestos por dos subunidades alfa extracelulares que contienen el sitio de unión de la insulina y dos subunidades beta transmembrana donde reside la actividad tirosin-cinasa regulada por insulina. Las unidades alfa están unidas a las beta y entre sí por medio de enlaces disulfuro (holo-receptor $\alpha_2\beta_2$). La subunidad alfa es completamente extracelular y contiene los sitios para la unión a la insulina, mientras que las subunidades beta tienen una pequeña porción extracelular, un dominio transmembrana y una actividad de proteincinasa de tirosina intracelular regulada por insulina.^[1] Figura 14.

Estas subunidades α y β funcionan como enzimas alostéricas, en la que la subunidad alfa inhibe la actividad de la tirosina-cinasa de la subunidad beta. Al unirse la insulina a la subunidad alfa, ocurre una desinhibición y una transfosforilación en la actividad de la tirosin-cinasa, seguida de un cambio conformacional en la

¹ Ullrich A, Bell JR, Chen EY. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. Nature 1985;313:756-761

subunidad beta, que incrementa la actividad de la enzima y provoca la señalización de la insulina al interior de la célula.^[2]

Figura 14: Estructura del receptor de insulina



(fuente: Acción insulínica y resistencia a la insulina)
(Rev. Fac. Medicina Universidad Nacional de Colombia 2005 vol. 53, No. 4)

² Patti ME, Hahn CR. The insulin receptor: a critical link in glucose homeostasis and insulin action. J Basic Clin Physiol Phamacol 1998;9:89-109

CAPÍTULO IX

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

La concentración de glucosa en la sangre (glucemia o glicemia), varía a lo largo del día. Aumenta con la ingesta de alimentos y posteriormente recupera sus valores basales. Con el ayuno nocturno, la concentración plasmática de glucosa se encuentra entre 70 y 100 mg/dl., al ingerir alimentos que contienen glucosa, ésta se eleva ligeramente (120 a 140 mg/dl) a los 30 a 60 minutos y retorna a los valores normales al cabo de una a dos horas.

De manera esquemática, se puede señalar que la glucemia se mantiene dentro de ciertos límites como resultado de la interacción de varios factores entre los que destacan:

- Cantidad de glucosa que se absorbe desde el tubo digestivo.
- Proporción de glucosa movilizada por el hígado.
- Aprovechamiento de la glucosa por los tejidos.

La glucosa es la principal fuente de energía y cubre entre 50 y 60 % del gasto energético, sin embargo, la membrana celular externa de todas nuestras células es impermeable a la glucosa (por su alto peso molecular) y por ello, no puede pasar al interior de la célula: es por ello que la glucosa es transportada al interior de la célula por medio de un mecanismo de difusión facilitada, para ello, la glucosa se une a proteínas de la membrana (acarreadores), lo que permite su acceso al citoplasma. Estas proteínas se conocen como transportadores de glucosa (GLUT), los cuales son proteínas con aproximadamente 500 aminoácidos y se han identificado trece (GLUT-1 a GLUT-13), cada uno está codificado por genes diferentes pero íntimamente vinculados. Dichos transportadores de glucosa se localizan en el citoplasma de las células de tejidos sensibles a insulina y se han reconocido los siguientes:

GLUT – 1

Glucoproteína de 664 aminoácidos, codificada por el gen que se encuentra en el cromosoma 22. Tiene un Km (constante de Michaelis; se refiere a la concentración de sustrato que semisatura el sistema de transporte) para la glucosa de 1.6mM y transporta, además, galactosa. Se expresa en los eritrocitos, astrocitos, células endoteliales, células de la retina y las barreras hematoencefálica y placentaria. Durante el desarrollo fetal hay expresión del GLUT-1 en los estadios de oocito y blastocito, y luego en los diferentes tejidos fetales. La expresión en el músculo esquelético depende, al parecer del estado de desarrollo; su mayor expresión se encuentra durante la gestación y disminuye luego del nacimiento. Se expresa en muy poca cantidad en el músculo del adulto.^[1] En el riñón se ha encontrado prácticamente en todos los segmentos de la nefrona. En la membrana basolateral de las células ubicadas en la porción contorneada y recta de la nefrona proximal, se asocia con el proceso de reabsorción de la glucosa: en el resto de la nefrona se asocia con el aporte nutritivo.^[2]

GLUT – 2

Proteína de 522 aminoácidos codificada por un gen ubicado en el cromosoma 3. A diferencia de los otros GLUT su afinidad por la glucosa es baja (Km: 17 mM). Transporta además galactosa y fructosa. Se expresa en las células β pancreáticas, hepatocitos y en células tubulares renales. En células beta pancreáticas y hepatocitos facilita el ingreso de la glucosa como respuesta al incremento de la glicemia.^[3] Debido a su elevado valor de Km, funciona en condiciones cinéticas de primer orden; esto significa que es muy sensible a los cambios de glicemia e incrementa su actividad cuando se aumenta la glucosa en la sangre. Las características mencionadas permiten que la entrada de glucosa sea el primer paso en el estímulo para la secreción de insulina en las células beta del páncreas y en el proceso de glucogénesis en el hígado. En el enterocito se localiza tanto en la membrana luminal como en la basolateral; en la membrana luminal es el responsable de la absorción intestinal de glucosa por difusión facilitada;^[4] en la membrana basolateral permite el paso de glucosa al espacio extracelular. En el riñón se localiza en la membrana basolateral del túbulo proximal, donde también permite el paso de glucosa al espacio extracelular.

GLUT – 3

¹ Gaster M, Handberg A. Glucose transporte expression in human muscle fibers. *J. appl physiol* 2000;279:E529-538

² Moe OW, Berry CA, Rector FC. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, choride and water. In: Brenner; ed. *The Kidney*, 6 ed. Philadelphia: Saunders

³ Guerre – Millo M. Les transporteurs d'hexoses. *Medicine/Sciences* 1995;11:1,111-1,119

⁴ Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-inducedrecruitment of GLUT 2 to the brush-border membrane. *Biochemistry Journal* 2000;350:155-162

Proteína de 596 aminoácidos, codifica por un gen localizado en el cromosoma 12, con una Km para la glucosa de 2 mM, transporta además galactosa. Su mayor expresión, en los humanos, se da en las neuronas del sistema nervioso central; también está presente en la placenta, hígado, riñón y corazón.^[5] En el tejido muscular humano su expresión comienza a las 18 semanas de gestación y desaparece luego del nacimiento^[6] En el tejido cerebral funciona en secuencia con el GLUT-1 (ubicado en la barrera hematoencefálica), lo que permite un transporte de glucosa en forma vectorial desde la sangre hasta la neurona.^[7]

GLUT – 4

Es una proteína de 509 aminoácidos codificada por un gen ubicado en el cromosoma 17. Tiene una Km para glucosa de 5 mM. Se expresa en los tejidos donde el transporte de glucosa es dependiente de insulina: el músculo (cardíaco y estriado) y el tejido adiposo. En ausencia de un estímulo apropiado, la mayor parte del GLUT-4 (aproximadamente el 90 %) permanece almacenado en vesículas intracelulares, localizadas en el citoplasma. Estas vesículas, en donde reside el transportador, constituyen un compartimento altamente especializado, cuyo tráfico y contenido se conocen bien; se sabe que en las vesículas, junto al GLUT-4, se localizan otras proteínas (V-SNARE (sinaptobrevina), VAMP2 y VAMP3 que interactúan físicamente con las proteínas T-SNARE (syntaxina 4 y SNAP23) que se localizan en la cara interna de la membrana plasmática), que translocan conjuntamente con el transportador a la membrana citoplasmática, con la que finalmente se funde;^[8] uno de los mayores componentes de las vesículas es una aminopeptidasa de función desconocida, también se ha descrito la presencia de una proteína ligadora de GTP (RAB- 4). Las vesículas están sometidas a un ciclo continuo de exocitosis-endocitosis. La presencia de insulina, la contracción muscular, la estimulación eléctrica y la hipoxia son estímulos que activan la exocitosis.^[9]

El mecanismo mediante el cual los transportadores de glucosa GLUT-4 son llevados hasta la membrana plasmática se describen más adelante (mecanismos de señalización intracelular de la insulina).

GLUT – 5

-
- ⁵ Shin BC, Fujikura K, Suzuki T, Tanaka S. Glucose transporter GLUT-3 in the rat placental barrier: a possible machinery for the transplacental transfer of glucose. *Endocrinology* 1997;138:3397-4004
 - ⁶ Gaster M, Handberg A. Glucose transporter expression in human muscle fibers. *J. appl physiol* 2000;279:E529-538
 - ⁷ Guerre – Millo M. Les transporteurs d'hexoses. *Medicine/Sciences* 1995;11:1,111-1,119
 - ⁸ Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE. Characterization of a major protein in GLUT-4 vesicles. *J Biol Chem* 1994;6:6,089-6,092
 - ⁹ Zhong Zhang J, Behrooz A, Ismail-Beigi F. Regulation of glucose transport by hypoxia. *American Journal Kidney Dis* 1999;34:189-202

Es una proteína de 501 aminoácidos, codificada por un gen localizado en el cromosoma 1; prácticamente es un transportador de fructosa, ya que su afinidad por otros monosacáridos, incluyendo la glucosa, es mínima. Se localiza en el yeyuno (membrana luminal), espermatozoides, células tubulares renales y las células renales y las células de la microglia.

GLUT – 6

Es una proteína de 507 aminoácidos que se expresa en cerebro, bazo y leucocitos. Anteriormente se llamaba GLUT-9 y corresponde a un pseudogen que se encontró como un supuesto producto por análisis de secuencias.

GLUT – 7

Originalmente fue descrito como un transportador del retículo endoplásmico de tejidos gluconeogénicos,^[10] pero posteriormente se demostró que éste era un artefacto de laboratorio y por tanto no existía.

GLUT – 8

Es una proteína de 477 aminoácidos que posee un 30 % de homología con el GLUT-1 y se expresa en testículos y placenta.

GLUT – 9

Es una proteína de 540 aminoácidos cuyo gen está ubicado en el cromosoma 4, tiene una homología del 44 % con el GLUT-5 y del 38 % con el GLUT-1. Se expresa principalmente en riñón e hígado y en menor concentración en bazo, leucocitos, cerebro y corazón.

GLUT – 10

¹⁰ Waddell ID, Zomerschoe AG, Voice MW, Burchell A. Cloning and expression of a hepatic microsomal glucose transport protein. Comparison with liver plasma-membrane glucose-transport protein GLUT-2. *Biochem J* 1992;286:173-177

Tiene 541 aminoácidos, es codificado por un gen ubicado en el cromosoma 20, con un 35 % de homología con GLUT-3 y GLUT-8. El gen del GLUT-10 se ha relacionado con susceptibilidad para presentar diabetes mellitus tipo 2. Se expresa principalmente en hígado y páncreas.

GLUT – 11

Es una proteína de 496 aminoácidos, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 22; tiene una homología de 41 % con el transportador de fructosa GLUT-5. Se expresa en corazón y músculo esquelético.

GLUT – 12

Es una proteína de 617 aminoácidos. Se expresa en músculo esquelético, tejido adiposo e intestino delgado. Se considera un segundo sistema de transporte de glucosa dependiente de insulina. Se ha demostrado que el transportador tiene una localización perinuclear en ausencia de insulina.

GLUT – 13

Es el GLUT descrito más recientemente y también es transportador de mioinositol; tiene 629 aminoácidos; presenta una homología de secuencia de 36 % con el GLUT-8. Se expresa principalmente en cerebro.

CAPÍTULO X

SITIOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA

La insulina posee efectos en múltiples órganos blanco, estos efectos podrían clasificarse en: a) agudos (que afectan principalmente el metabolismo de carbohidratos), b) intermedios y a largo plazo.

Los principales efectos agudos de la insulina sobre los tejidos blanco son:^{[1][2]}

- Estímulo de la captación de glucosa, debido a que favorece la traslocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 a la membrana celular de músculos y tejido adiposo.
- Estímulo de la síntesis de glucógeno e inhibición de su degradación en hígado y músculo.
- Estímulo del metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis).
- Inhibición de la gluconeogénesis hepática.
- Estímulo de la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (estímulo de la LPL-1).
- Inhibición de lipólisis en tejido adiposo (por inhibición de la lipasa adipolítica u hormonosensible).

Los principales efectos de la insulina a mediano y largo plazo son:^[3]

- Efecto sobre la captación / retención de iones y el metabolismo hidroeléctrico.
- Estimulo de la síntesis e inhibición de la degradación de proteínas.

¹ Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;243:588-597

² Sierra ID. Estados metabólicos nutricionales. En: Sierra ID. *Metabolismo de los carbohidratos y su importancia clínica*. 2da edición Bogotá, Col. Editorial Kimpres 1999

³ Flakoll PJ, Carlson MG, Cherrintong AD: Acción fisiológica de la insulina. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. Editores, *Diabetes mellitus. Fundamentos y clínica*, 2^{da} edición México, Mc Graw Hill 2003

- Efecto sobre la expresión genética (transcripción).
- Efecto sobre el recambio del mRNA.
- Estímulo sobre el crecimiento, proliferación y diferenciación celular.

CAPÍTULO XI

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA INSULINA

Las acciones antes mencionadas inician con la unión de la insulina con su receptor específico localizado en la membrana celular. El receptor de insulina (InsR), el cual es ampliamente expresado, es una cinasa de tirosina transmembrana (Tir) que es expresado como un tetrámero en una configuración $\alpha 2\beta 2$. La insulina, al unirse a las regiones específicas de la subunidad alfa, da lugar a un inmediato cambio conformacional en el receptor de insulina que ocasiona la autofosforilación de los residuos específicos Tir en la región intracelular de las subunidades beta a través de un mecanismo de transfosforilación. La autofosforilación da lugar a la activación en la actividad cinasa Tir del receptor.^[1]

En el estado inactivo, el sitio catalítico de la cinasa Tir es bloqueado por un “circuito de activación” que previene el acceso de ATP y varios sustratos. La autofosforilación de residuos Tir en las posiciones 1,158, 1,162 y 1,163 en el circuito activador ocasiona un cambio conformacional que permite al ATP y los sustratos alcanzar el sitio catalítico.^[2]

La cinasa activada del receptor de insulina fosforila proteínas sustrato en los residuos Tir, y estos residuos Tir fosforilados sirven como sitios de acoplamiento para los efectores del receptor, que posteriormente transmitirán la señalización molecular intracitosólica hacia el núcleo celular.^[3] Se han podido identificar genes que expresan proteínas como las moléculas Shc, las proteínas que integran los sustratos del receptor de insulina (IRS9, Gab-1 entre otras), las cuales se enganchan directamente al receptor de insulina, proporcionando un área física de acoplamiento para los sustratos encargados de transmitir la señalización del receptor hacia el interior del citosol. El resultado neto de estas fosforilaciones incluye una serie de efectos

¹ Lee J, Pilch PF, Shoelson SE, Scarlata SF. Conformational changes of the IR upon insulin binding and activation as monitored by fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* 1997;36:2701-2708

² Hubbard SR, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human IR. *Nature* 1994;372:746-754

³ Backer JM, Kahn CR, Cahill DA. Receptor-mediated internalization of insulin requires a 12-amino acid sequence in the juxtamembrane region of the insulin receptor β subunit. *J Biol Chem* 1990;265:16450-16454

metabólicos a corto plazo, por ejemplo un aumento en la captación de glucosa, así como también efectos a largo plazo de la insulina en la diferenciación celular y el crecimiento.^[4]

El efecto de la insulina fue descrito hace 50 años, al observar que la insulina aumentaba la permeabilidad de la membrana celular permitiendo el ingreso de glucosa a la célula. Pero fue el descubrimiento del receptor de insulina en 1971, el que dio inicio al estudio de las bases moleculares de la acción de la insulina.^[5] Hasta la actualidad, los mecanismos moleculares propuestos para explicar la acción de la insulina no proveen una explicación completa, sin embargo, se ha tratado de entender mejor los mecanismos por los cuales la insulina regula el metabolismo de la glucosa a través de las señales de comunicación de esta hormona.

Aunque, como se ha mencionado, el propio receptor de la insulina es una tirosina cinasa que se activa por la unión de la hormona, las fosforilaciones que ocurren a continuación se dan predominantemente en residuos de serina y treonina. También se muestra que la insulina puede estimular simultáneamente la fosforilación de algunas proteínas y la desfosforilación de otras. Ambos sucesos bioquímicos pueden conducir a la activación o la inhibición de enzimas específicas implicadas en la mediación de los efectos de la insulina. Estos procesos opuestos (fosforilación y desfosforilación) mediados por la insulina pueden sugerir que estas acciones pleiotrópicas se deban a rutas separadas de transducción de señal originadas a partir del receptor de la insulina.

Los sustratos de la tirosina cinasa del complejo insulina-receptor constituyen en la actualidad un importante campo de investigación; ya que las proteínas fosforiladas podrían ser las responsables de los efectos de la insulina a largo plazo. La actividad directa de fosforilación de la tirosina cinasa del receptor, explica también el movimiento de receptores de glucosa (transportadores) desde el interior de la célula hasta la superficie para dar cuenta del aumento en la utilización de glucosa en células que usan este mecanismo para controlar la incorporación de glucosa.

La señalización del receptor de insulina involucra dos vías principales (figura 15): la vía de la protein-cinasa activadora de la mitogénesis (MAP) denominada la vía mitogénica y la vía fosfatidilinositol-3-OH cinasa estimulada por insulina (PI 3-cinasa) denominada la vía metabólica. Aunque estas vías son descritas en un contexto lineal, debe de tenerse en cuenta que cada una de estas vías podría, bajo ciertas circunstancias, activar a la otra y viceversa.

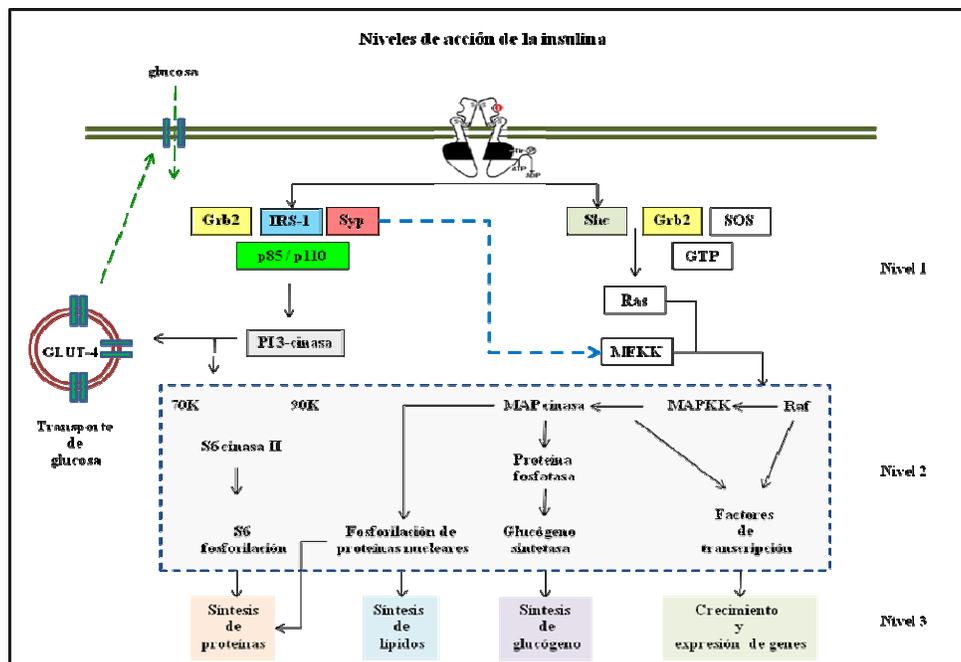
⁴ Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor-a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *JBC Phys Pharm* 1998;9:89-109

⁵ Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-1625

a) Vía mitogénica (protein-cinasa activadora de la mitogénesis, MAP).

La vía de las MAP cinasas es activada cuando se une Grb2 a Shc Tir fosforilado, o a IRS vía su dominio SH2. A su vez, Grb2 se encuentra ligada a una proteína de intercambio de nucleótidos denominada Son of the sevenless o mSOS de mamíferos que cataliza el intercambio de GDP por GTP en una pequeña proteína GTPasa denominada Ras, resultando en su activación. La proteína Ras activada se une en su parte interna de la membrana plasmática reclutando y uniendo a la membrana plasmática, la región NH2-terminal de otra proteína denominada Raf. La interacción Ras-Raf desplaza las proteínas 14-3-3 que están ligadas a Raf y permite la fosforilación de Raf por un número de cinasas ser/tre, desinhibiendo y liberando de esta manera la cinasa Raf.⁶ Raf-1 activa una cinasa de especificidad dual, la MEK1, al fosforilar dos residuos regulatorios serina. Así mismo, MEK1 activa otras dos cinasas ERK1 y ERK2 al fosforilar residuos regulatorios tirosina y treonina. Este paso es sumamente importante, ya que las señales ERK activadas son las medidoras de los efectos mitogénicos y anabólicos de la insulina, ya que inducen la fosforilación de factores de transcripción nucleares tales como Elk-1, llevando a la inducción de la expresión de genes cuyos efectos se relacionan con las acciones de factor de crecimiento tisular de la insulina.

Figura 15: Transducción de señal en la acción de la insulina



(fuente: Hernández Valencia M. Rev. Med. IMSS 2006;44(4):383-388)

⁶ Roy S, Mc Pherson RA, Apolloni A, Yan J, Lane A, Clyde-Smith J- 14-3-3 facilitates Ras-dependent Raf-1 activation in vitro and vivo. Mol Cell boil 1998;18:3947-3955

Abreviaturas:^[7]

GPI: (glucosil fosfatidil inositol). Una proteína integral de membrana es aquella que se halla embebida en la bicapa lipídica, y por tanto su separación implica la destrucción de la estructura de membrana.

Grb2: (Proteína de unión a receptores de factores de crecimiento 2 (Growth factor receptor binding protein 2)). Es una proteína con dominios SH2 y SH3. Se une a motivos p-Tyr y recluta otros mediadores, típicamente SOS.

GTP: (Guanosina-5'-trifosfato (guanosine-5'-triphosphate)). Ligando regulador (junto a GDP) de las proteínas G y de varias otras proteínas reguladoras. También es usado como acoplador energético. P21-Ras tiene gran importancia biológica pues transmite señales desde membrana celular hasta núcleo a través de la cascada de cinas, y está involucrada en funciones tan variadas como mitosis, diferenciación y apoptosis. Su función se regula por la unión a GTP y su actividad GTPasa. Ras unido a GTP transmite señales, pero al hidrolizar en GDP + Pi, se inactiva.

IRS-1: (Substrato del receptor de insulina (insulin receptor substrate 1)). Proteína intracelular soluble que resulta fosforilada en Tyr por el receptor de insulina activado. Sirve como punto de anclaje de otras proteínas mediadoras de la acción.

MAP: (proteína mitogénica activada).

MAPKK: (Proteína quinasa activada por mitógenos (Mitogen-activated protein kinase)). Una familia de Ser/Thr-proteína cinasas efectoras en la ruta de las tirosina cinasas. Estas cinasas se activan por doble fosforilación en un motivo TxY por las cinasas duales MEK. Es una denominación general que se aplica más típicamente a ERK1/2, pero también comprende p38 SAPK, JNKs y otras quininas. Como su nombre indica, participan en la activación de la proliferación celular.

MEK: (Quinasa MAPK/ERK (MAPK kinase/ERK kinase)). Es una quinasa de doble especificidad (Ser/Thr y Tyr) que activa las MAPKs del tipo ERK fosforilándolas en un motivo TxY. A su vez las MEK son activadas por fosforilación en Ser/Thr por MEKKs (típicamente Raf activado por Ras), MEKK (Quinasa de las MEKs (MEK kinases). Ser/Thr-proteína quinasa capaz de activar las quininas de especificidad dual MEK. Ocupan el primer nivel en la cascada de activación de las MAPKs. Es un nombre genérico, la quinasa de MEK típica es raf-1.

p85: (Sub-unidad proteica 85).

PI 3-cinasa: (Fosfatidil-inositol 3-quinasa (phosphatidyl-inositol 3-kinase)). Genera fosfatidilinositoles-3-fosfato en la membrana que reclutan proteínas con dominios PH.

PLC: (Fosfolipasa C) Enzima de membrana regulada por proteínas-G/receptores metabotrópicos. Genera IP₃ y DAG como segundos mensajeros.

Raf: (Factor activado por ras (ras activated factor 1). Proteína quinasa activada por unión de GTP-ras. Identificado originalmente como un oncogén derivado de tumores inducidos por el virus del sarcoma murino, también conocido como mil. Fosforila y activa a MEK.

Ras: (Oncogén aislado de sarcomas murinos inducidos por virus (retrovirus associated sequences, de las secuencias de nucleótidos mutadas encontradas en el tumor)). Existen diferentes mutaciones oncogénicas. Es una proteína G pequeña (p21^{RAS}), implicada en la ruta de activación de MAPK por factores de crecimiento y diversos mitógenos. Funciona como un interruptor, modulada por GAPs y GEFs.

SOS: (Hijo de sevenless (son of sevenless, sevenless) Es una mutación en Drosophila que produce la falta de la séptima célula en su órgano visual)). Proteína con actividad GEF, activadora de Ras. Se une a Grb2 y a Ras y estimula el intercambio de nucleótido GTP por GDP.

⁷ Castro E, Ruiz de Galarreta L. Diccionario alfabético bioquímica y biología molecular, <http://www.biorom.uma.es> 2004

Syp o SHPTP2: Fosfotirosina fosfatasa receptor celular asociado a una vía de señalización intracelular caracterizado por pertenecer a la familia de los receptores con actividad enzimática intrínseca o asociada y por poseer como ligandos a pleiotrofinas y otras hormonas proteicas. Las características moleculares de dicho receptor comprenden la posesión de actividad intrínseca de fosfotirosin fosfatasa en el dominio citosólico inhibida por la fijación del ligando, y su vía de transducción de la señal implica la hidrólisis del residuo de activación fosfotirosina en las proteínas tirosin kinasas citosólicas. De este modo, su activación mediante un estímulo externo provoca una cascada de reacciones enzimáticas interna que facilita la adaptación de la célula a su entorno, por mediación de segundos mensajeros.

b) Vía metabólica (fosfatidilinositol-3-OH cinasa estimulada por insulina, PI 3-cinasa).

El mecanismo molecular que media entre el estímulo y la movilización de la vesícula a la membrana celular es objeto de múltiples investigaciones. El efecto de la insulina es el que más se ha estudiado y ahora se sabe que el receptor de insulina actúa como una cinasa que fosforila residuos de tirosina, del propio receptor y de otras proteínas. En ausencia de insulina, la actividad tirosina-cinasa permanece desconectada. La respuesta metabólica a la insulina es mediada primeramente por la vía PI 3-cinasa. La secuencia de eventos moleculares se encuentra ya bien caracterizada e inicia con la asociación del complejo de proteínas p85/p110 de la PI 3-cinasa con las proteínas del sustrato de receptor de insulina (IRS). La activación de PI 3-cinasa estimula la producción de una enzima denominada PIP3, activando a su vez PDK1.^[8] Esta enzima fosforila y activa la proteína Akt, y este es el paso importante en el transporte de glucosa al interior de la célula, facilitado por la insulina. Akt interviene en la regulación de la translocación de GLUT-4, el transportador de glucosa más importante sensible a la insulina que se expresa en el músculo y en las células adiposas. Estas IRSs, a su vez activan otras proteínas, entre las cuales se incluye una que es homóloga al colágeno (Shc) y el GAB 1 (proteína asociada al receptor del factor de crecimiento Grb 2,^[9]) que desencadenan una cascada de eventos moleculares incluyendo entre otros, la traslocación de las vesículas. Esta exocitosis de las vesículas incrementa momentáneamente el número de GLUT-4 en la membrana del miocito o del adipocito y por consiguiente la entrada de glucosa a estas células. Cuando el estímulo cesa se desencadena la endocitosis, la cual involucra la formación de trisqueliones de clatrina y la participación del citoesqueleto celular.

Múltiples investigaciones han demostrado que, independientemente de efecto de la insulina, el ejercicio también puede incrementar el número de transportadores GLUT-4 en la membrana plasmática y en los túbulos transversos.^[10] Los valores basales de GLUT-4, en la membrana celular, se recuperan luego de dos horas de reposo.

A continuación se ilustran los esquemas del mecanismo de señalización intracelular para el ingreso de glucosa a la célula: (figura 16)

⁸ Czech MP, Corvera S. Signaling mechanism that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999;274:1865-1868

⁹ Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporter and insulin action. *N Engl J Medicine* 1998;341:248-257

¹⁰ Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulated translocation of glucose transporters GLUT 4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:5817-5821

Paso 1:

La insulina se une a la porción extracelular del receptor (cadenas alfa), haciendo que éste modifique su forma. En este momento, la parte intracelular (cadenas beta) adquiere la capacidad de “cinasa” haciendo que una molécula de fosfato se combine con el aminoácido tirosina.

Paso 2:

El receptor fosforilado hace que se incorpore fosfato a otra molécula llamada sustrato de receptor de insulina-1, IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1)

Paso 3:

El IRS-1 fosforilado, a su vez, se une a varias proteínas con dominio SH2, Una de estas proteínas es la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI-3 cinasa)

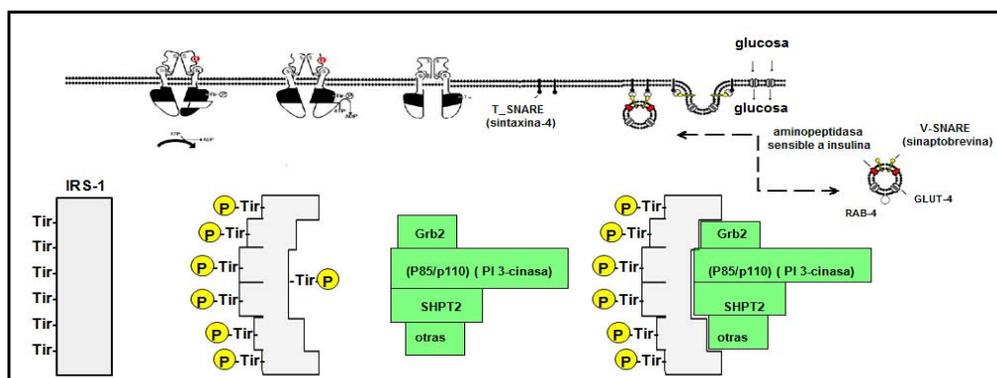
Paso 4:

El complejo [IRS-1-PI-3 cinasa] se une a la proteína RAB-4 que es la encargada de “anclar” las vesículas revestidas de membrana, que contienen a las moléculas transportadoras de glucosa (GLUT-4)

Paso 5:

El complejo [IRS-1-PI-3 cinasa] libera a las vesículas y permite su translocación a la membrana plasmática de las células, donde los GLUT-4 se incorporan a dicha membrana para que a través de ellos penetre la glucosa al citoplasma celular.^[11]

Figuras 16: La Insulina. Desde su receptor hasta el transportador Glut-4.



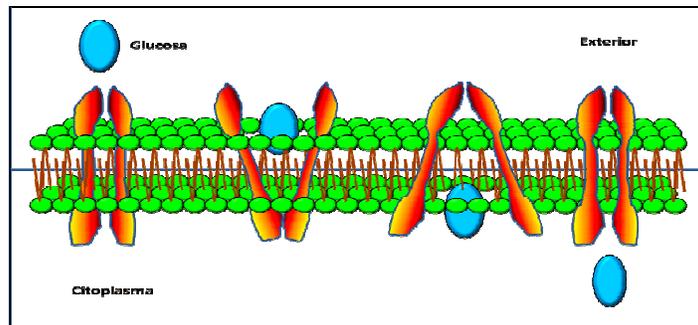
(fuente: Idea tomada de Olmos P. Teoría de Control, Fisiología y Enfermedad)
(Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile, 2001)

¹¹ Kandel ES, Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. Exp Cell Res 1999;253:210-229

La glucosa ingresa a la célula en cuatro etapas (figura 17):

- Se une al transportador en la cara externa de la membrana.
- El transportador cambia de conformación y la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana.
- El transportador libera la glucosa al citoplasma.
- El transportador libre cambia nuevamente de conformación expone el sitio de unión a la glucosa a la cara externa y retorna a su estado inicial.^[12]

Figura 17: Mecanismo propuesto para la entrada de glucosa a la célula



(fuente: ¿ Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular ?)
(Depto. de Fisiología y Bioquímica, fac. de Medicina, Universidad de Antioquia)

¹² Carruthers A. Facilitated diffusion of glucose. Physiology Review 1990;70:1,135-1,176

CAPÍTULO XII

METABOLISMO DE LOS NUTRIENTES

La nutrición, según el Consejo de Alimentos y Nutrición de la Asociación Médica Norteamericana, es “la ciencia que se ocupa de los alimentos; los nutrimentos y otras sustancias que aquellos contienen; su acción, interacción y balance en relación con la salud y la enfermedad; así como los procesos por medio de los cuales el organismo ingiere, absorbe, utiliza y excreta las sustancias alimenticias”¹ entendiéndose como nutriente o nutrimento a los compuestos orgánicos e inorgánicos externos necesarios o esenciales para mantener la salud y un crecimiento normal.

Los nutrientes se clasifican en seis grupos principales: proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y agua. Las funciones de estas sustancias pueden dividirse en:

- Función energética.- suministran material para la producción de energía (grasas, carbohidratos y proteínas)
- Función plástica.- intervienen en la formación de nuevos tejidos (proteínas y algunos minerales)
- Función reguladora.- favorecen la utilización adecuada de las sustancias plásticas y energéticas (vitaminas y algunos minerales)

La digestión es el proceso mediante el cual los alimentos que se ingieren se descomponen en sus unidades constituyentes hasta conseguir elementos simples que el organismo sea capaz de asimilar. Este proceso incluye ingestión de alimentos, digestión bucal, deglución, digestión gástrica, digestión intestinal, absorción y excreción.

Estos elementos simples son los nutrientes y pueden ser utilizarlos para obtener de ellos energía o para incorporarlos a la misma materia viva. Las principales responsables del proceso de la digestión son las enzimas digestivas, cuya función es romper los enlaces entre los componentes de los alimentos.

¹ Conceptos básicos de nutrición e hidratación. www.conade.gob.mx. Consulta julio 2008

Una vez que el alimento se ingiere, inicia el proceso digestivo, el cual continúa en la boca con la masticación y mezcla de estos alimentos con la saliva, la cual es rica en la enzima amilasa salival o ptialina cuya función es actuar sobre los almidones hidrolizando los enlaces glucosídicos 1-4 terminales de los polímeros de carbohidratos para comenzar a transformarlos en monosacáridos. Así mismo, la saliva contiene la enzima lisozima, la cual actúa como agente antimicrobiano con la finalidad de destruir gérmenes que pudieran contener los alimentos. Esta mezcla de alimentos triturados y parcialmente hidrolizados se llama bolo alimenticio, el cual pasa al estómago a través de la faringe y el esófago; en el estómago, el bolo alimenticio es agitado hasta convertirse en una masa más fluida llamada quimo, en ella, se producen dos tipos de acciones; a) acción mecánica: que a través de movimientos que realiza el estómago (contracciones o movimientos peristálticos) se efectúa un proceso de mezclado con los jugos gástricos, para posteriormente expulsarlos hacia el duodeno por el esfínter pilórico, y b) acción química: por medio de la cual las sustancias contenidas en el quimo son hidrolizadas debido a los jugos gástricos ricos en ácido clorhídrico y enzimas como pepsina (actúa sobre proteínas para transformarlas en aminoácidos), renina (enzima que coagula la caseína), y lipasa gástrica que actúa sobre las grasas.

En el duodeno, se reciben secreciones de glándulas intestinales y jugos pancreáticos, todas ellas contienen gran cantidad de enzimas (amilasa pancreática, tripsina, quimotripsina, y lipasa pancreática) que continúan el proceso de hidrólisis de los alimentos para transformarlos en sustancias solubles simples; así mismo, el duodeno recibe la bilis que proviene de la vesícula biliar e hígado, que actúa como emulsionante de los ácidos grasos para facilitar su transformación.

La absorción es el último paso que deben sufrir los alimentos al ser ingeridos. Consiste en el paso de moléculas simples a través de la pared intestinal, ya sea hacia la sangre o hacia la circulación linfática.

Después de que las enzimas digestivas rompen las macromoléculas de polisacáridos, proteínas, triacilgliceroles (sólo los que contienen ácidos grasos de cadena corta) y ácidos nucleicos para reducirlos a sus respectivas subunidades constituyentes, éstas se absorben a través de la pared intestinal. No obstante, los materiales ingeridos sólo constituyen una pequeña parte de la cantidad total de los líquidos absorbidos diariamente (unos 1,5 litros de un total de 9 litros) el resto está formado por moco y jugos digestivos secretados por el propio aparato digestivo.

La mayor parte de las sustancias se absorben a través de las vellosidades de la pared del intestino delgado. Cada vellosidad tiene un vaso linfático denominado lácteo y cada vellosidad intestinal está recubierta, a su vez, por una capa de células epiteliales en columna denominadas enterocitos, los cuales poseen

microvellosidades que producen una capa superficial de glicoproteínas denominada glicocalix, la cual contiene los transportadores intestinales y las enzimas digestivas.^[2]

Parte de la absorción se realiza por difusión simple y otra parte por difusión facilitada. La glucosa y otros monosacáridos, junto con los aminoácidos, se absorben a través de un transporte activo; este es un proceso dependiente de energía en el que la sustancia que se transporta se combina en el exterior con un transportador unido a la membrana que posteriormente la libera en el interior de la célula, sin que sufra ningún tipo de modificación química. Si la sustancia transportada no se consume en las reacciones celulares, se pueden alcanzar en el interior concentraciones muy superiores a la concentración que existe en el exterior.

Después de que los nutrientes como los aminoácidos son transportados activamente por las células epiteliales que recubren las vellosidades intestinales, se acumulan dentro de dichas células y luego se difunden hacia la sangre a través de los capilares intestinales.

Los aminoácidos y la glucosa son transportados hacia el hígado por la vena porta hepática. Una vez en el hígado, esa vena origina una vasta red de sinusoides (vasos sanguíneos diminutos parecidos a los capilares) cuya función es hacer que la sangre rica en nutrientes pase lentamente a través de los tejidos hepáticos; esto da oportunidad a que los hepatocitos extraigan los nutrientes y ciertas sustancias tóxicas que se encuentran en circulación.

A continuación se describe el tipo de transporte para los principales nutrientes:

Carbohidratos.

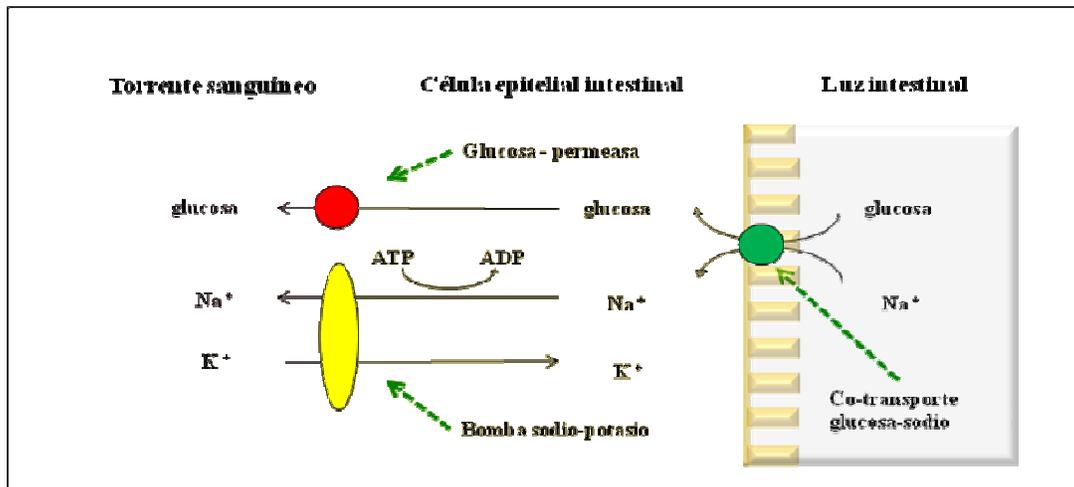
Los hidratos de carbono se absorben bajo la forma de azúcares simples (monosacáridos), utilizando los mecanismos de difusión facilitada o transporte activo. La absorción de glucosa y galactosa se efectúa por transporte activo secundario acoplado al transporte de Na^+ . La fructosa, en cambio, se transporta por difusión facilitada. Luego los monosacáridos salen de las células epiteliales mediante difusión facilitada y entran en los capilares de las vellosidades y desde ahí son transportados al hígado, a través del sistema porta hepático.

El mecanismo de transporte de glucosa utiliza el sistema de transporte activo secundario Na^+ /glucosa el cual consta de varios pasos; primero, la bomba de sodio/potasio, en una primera etapa, facilita la entrada de iones potasio a la célula epitelial a la vez de que provoca la salida de iones sodio de esta misma célula; eso favorece un fuerte gradiente de concentración de sodio a través de la membrana. Luego, a través del transportador SGLT (sodium-glucose-transporter) y aprovechando el ingreso de sodio a favor del gradiente electroquímico

² Organización Panamericana de Salud. Fisiología de la absorción intestinal de agua, electrolitos y macronutrientes. En: Manual de tratamiento de la diarrea. Washington DC. Serie Paltex no. 131987:4-20

entre el interior y el exterior de la célula, la glucosa pasa al interior de la célula epitelial.^{[3][4]} En este proceso se usa la energía del gradiente de sodio para transportar glucosa al interior de la célula. Finalmente, la glucosa es transportada al torrente sanguíneo a través la acción concertada del transportador de glucosa GLUT-2

Figura 18: Absorción de glucosa



(fuente: Brandan N, Luponio A.)
(Fac. de Medicina. Universidad Nacional del Nodeste, Argentina)

Se debe hacer notar que las células del intestino se encuentran unidas entre sí por "uniones estrechas" (tight junctions) que impiden que nada proveniente del intestino pase al torrente sanguíneo sin ser primero filtradas por las células epiteliales.

Aminoácidos.

Las proteínas se absorben bajo la forma de aminoácidos a través de las células intestinales mediante un mecanismo activo dependiente de Na^+ . Esto ocurre principalmente a nivel del duodeno y en la parte alta del yeyuno. Los aminoácidos salen de dichas células por difusión y pasan a los capilares de las vellosidades. Desde ahí son transportados al hígado, a través del sistema porta hepático.

³ Turk E, Wright EM. Membrane topology motifs in the SGLT cotransporter family. J Memb Biology 1997;159:1-20

⁴ Wright EM. Renal Na^+ / glucose cotransporter. American Journal Physiology 2001;280:F10-F18

Lípidos.

La primera etapa de la digestión de las grasas es desintegrar los grandes gránulos de grasa en glóbulos menores de manera que las enzimas digestivas hidrosolubles puedan actuar sobre la superficie de los mismos. Este proceso recibe el nombre de emulsión de la grasa y se logra por influencia de la bilis secretada por el hígado. La mayor parte de los triacilgliceroles de la dieta se rompe finalmente en monoacilgliceroles, ácido grasos libres y glicerol gracias al efecto de las enzimas lipasa pancreática y lipasa entérica.^[5]

Los productos de la digestión de los triacilgliceroles se absorben mediante un proceso diferente y por una ruta distinta: los ácidos grasos y monoacilgliceroles forman complejos solubles con las sales biliares llamadas micelas, lo que facilita en gran medida la absorción, ya que las micelas transportan las sustancias grasas hasta los bordes de las vellosidades (bordes en cepillo). Cuando las micelas entran en contacto con las células epiteliales de las vellosidades, los monoacilgliceroles y ácidos grasos (ambos solubles en lípidos de la membrana celular) se difunden hacia el interior de la célula, dejando tras de sí el resto de la micela, la cual se combina con nuevos ácidos grasos y monoacilgliceroles.

En las células epiteliales, los monoacilgliceroles son digeridos transformándose en glicerol y ácidos grasos libres. Luego, los ácidos grasos libres se reconstituyen a nivel del retículo endoplásmico, formando nuevamente triacilgliceroles. Posteriormente, los triacilgliceroles, junto con el colesterol y los fosfolípidos absorbidos se acumulan en glóbulos, recubiertos por una capa de proteína (quilomicrones) y son vertidos hacia fuera de la célula epitelial y penetran en el vaso quilífero de la vellosidad. Luego, la linfa transporta los quilomicrones y, en última instancia, son vaciados junto con ella en la sangre. Aproximadamente 90% de las grasas absorbidas ingresan en la circulación sanguínea de esa manera indirecta. El resto, que en su mayor parte son ácidos grasos de cadena corta, como los de la mantequilla, se absorben directamente hacia la sangre.

La reducida proporción de ácidos grasos de cadena corta (con menos de 10 átomos de carbono) de los alimentos pasan a las células epiteliales por difusión simple, siguiendo el mismo trayecto que siguen los monosacáridos y aminoácidos hacia los capilares de las vellosidades.

El organismo obtiene de los alimentos la energía que requiere para mantener el funcionamiento celular. Prácticamente todos los mecanismos fisiológicos que requieren energía (contracción muscular, transporte activo, entre otros), la obtienen principalmente del trifosfato de adenosina (ATP). El ATP es una combinación de adenosina, ribosa y tres radicales fosfatos que se encuentran en cualquier punto del citoplasma o del núcleo de la célula. La oxidación completa de un mol de glucosa genera aproximadamente 32 moléculas de ATP. (7 moléculas de ATP por la vía de la glicólisis, 5 moléculas de ATP por descarboxilación oxidativa del piruvato y 20 moléculas de ATP por el ciclo de krebs),^[6] de igual forma, los ácidos grasos y en menor grado las

⁵ Guyton C. Arthur. Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana, 5^{ta} edición. 1977. pag. 878-885

proteínas también constituyen una importante fuente de energía para mantener la salud y el crecimiento normal de los seres vivos.

A continuación se revisan los posibles destinos de los azúcares, lípidos y aminoácidos que entran al hígado a partir de la circulación sanguínea y que serán metabolizados para obtener energía y precursores de otras sustancias.

⁶ Lubert Stryer. Biochemistry. WH Freeman and Co. 4^{ta} edición. New York 1999 pag. 529

CAPÍTULO XIII

RUTAS METABÓLICAS

Azúcares.

La digestión intestinal de carbohidratos reduce los polisacáridos como el almidón en disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) y finalmente estos a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa). Los monosacáridos representan las formas en que finalmente se absorben los carbohidratos desde el intestino delgado hacia la sangre.

A su paso por las células epiteliales intestinales hacia la circulación portal, parte de la fructosa es transformada en glucosa, mientras que la fructosa restante y la galactosa son convertidas en glucosa por el hígado. En cualquiera de estos procesos resulta necesario que la glucosa ingrese a la célula.

La glucosa que entra en el hígado es fosforilada por la acción de la enzima glucocinasa para producir glucosa-6-fosfato. La fructosa, galactosa y maltosa, absorbidas en el intestino delgado se convierten también en glucosa-6-fosfato a través de otras rutas enzimáticas. La glucosa-6-fosfato se halla en el cruce de caminos del metabolismo de los glúcidos en el hígado y puede optar por alguna de las cinco rutas metabólicas principales (figura 19), dependiendo de las necesidades metabólicas del organismo en un momento dado. El flujo de glucosa es dirigido hacia una o más de estas rutas por la acción de varias enzimas alostéricamente y por regulación hormonal de la síntesis y actividad enzimáticas.^[1]

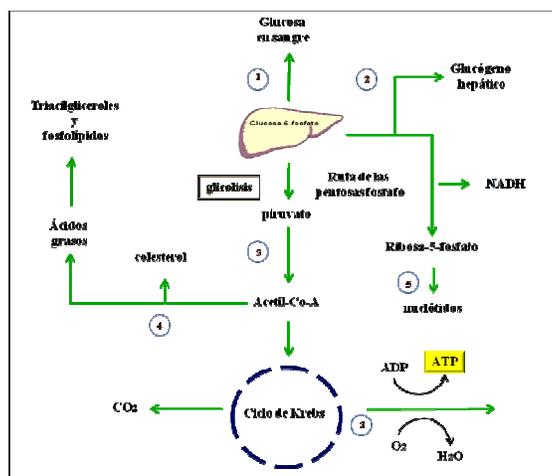
Las posibles rutas son las siguientes:

1. La glucosa-6-fosfato se desfosforila por la acción de la glucosa-6-fosfatasa para dar glucosa libre que se expone a la circulación sanguínea para mantener los niveles de glucosa en sangre. La salida de glucosa es la vía escogida cuando la cantidad de glucosa-6-fosfato es limitada, puesto que la concentración de glucosa en la sangre debe mantenerse suficientemente alta (4 mM) para proporcionar la energía adecuada al cerebro y demás tejidos.

¹ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} Edición, Año 2000. Pag. 870

2. La glucosa-6-fosfato que no se requiere de forma inmediata para formar glucosa sanguínea se transforma en glucógeno en el mismo hígado.
3. La glucosa-6-fosfato puede ser oxidada para producir energía a través de la glucólisis, la descarboxilación del piruvato (por acción de la piruvato deshidrogenasa) y el ciclo del ácido cítrico. La consiguiente transferencia electrónica y la fosforilación oxidativa proporcionan ATP (a pesar de ello, los ácidos grasos suelen ser el combustible preferido para la producción de energía en los hepatocitos). La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual se forma el ATP como resultado de la transferencia de electrones de NADH o FADH₂ al oxígeno molecular por una serie de acarreadores de electrones.^[2]
4. El exceso de glucosa-6-fosfato que no se utiliza para dar glucosa en sangre o glucógeno hepático se degrada por la vía de la glucólisis y la reacción de la piruvato deshidrogenasa hasta acetyl-coenzima-A, que puede utilizarse como precursor para la síntesis de lípidos, formando ácidos grasos que a su vez se incorporan a triacilgliceroles, fosfolípidos o colesterol. La mayor parte de lípidos que se sintetizan en el hígado se exportan a otros tejidos, transportados por lipoproteínas plasmáticas.
5. Finalmente la glucosa-6-fosfato es el sustrato para la vía de las pentosas fosfato, proporcionando poder reductor (NADPH), necesario para la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol, y D-ribosa-5-fosfato, que se utiliza como precursor de la biosíntesis de nucleótidos.

Figura 19: Rutas metabólicas de la glucosa-6-fosfato en el hígado



(fuente: Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry)

² Lubert Stryer. Biochemistry. WH Freeman and Co. 4th edición. New York 1999. Pag. 529

Lípidos.

Los ácidos grasos que se hallan en los lípidos que entran a los hepatocitos también pueden utilizar diversas rutas metabólicas:^[3]

1. Los ácidos grasos pueden dar lugar a lípidos en el hígado.
2. En la mayoría de las circunstancias, los ácidos grasos constituyen el principal recurso energético para el hígado. Los ácidos grasos libres pueden activarse y ser oxidados para dar lugar a acetil-CoA y NADPH. El acetil-CoA es oxidado ulteriormente a través del ciclo del ácido cítrico para proporcionar ATP por fosforilación oxidativa.
3. El exceso de acetil-CoA producido por oxidación de ácidos grasos no utilizado por el hígado se convierte en cuerpos cetónicos, acetoacetato y D-β-hidroxiacetato, que son vertidos a la sangre y transportados a tejidos periféricos para su utilización como sustratos para el ciclo del ácido cítrico. Se puede considerar que los cuerpos cetónicos son una forma de transportar grupos cetilo. Pueden suministrar una importante proporción de energía en algunos órganos periféricos, hasta una tercera parte en el corazón y entre 60 y 70 % en cerebro durante el ayuno prolongado.
4. Parte del acetil-CoA formado a partir de los ácidos grasos (y a partir de la glucosa) se utiliza para la biosíntesis de colesterol, necesario a su vez para la biosíntesis de las membranas. El colesterol es además el precursor de todas las hormonas esteroideas y de las sales biliares, esenciales para la digestión y absorción de los lípidos.

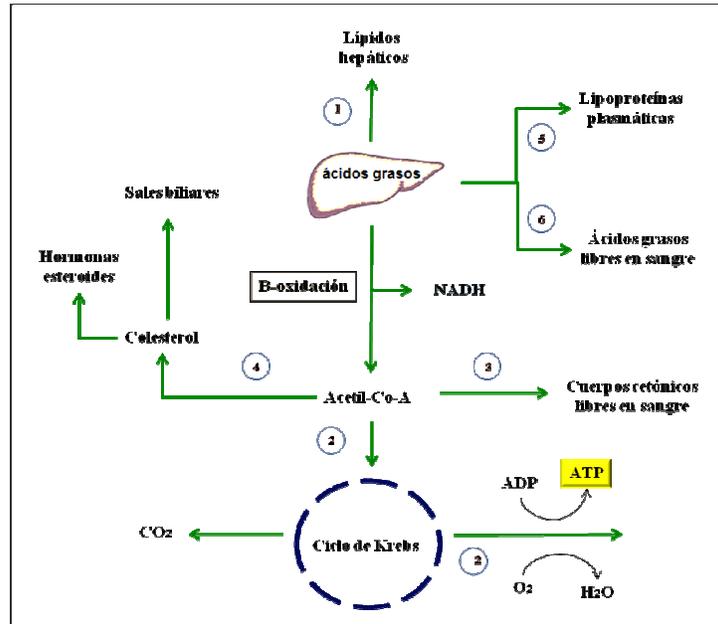
Los otros dos destinos finales de los lípidos precisan de mecanismos especiales para el transporte de los lípidos insolubles en la sangre.

5. Los ácidos grasos se transforman en fosfolípidos y triacilglicerol de las lipoproteínas plasmáticas, que transportan lípidos hacia el tejido adiposo (grasa) para ser almacenados como triacilglicerol. El colesterol y los ésteres del colesterol también se transportan como lipoproteínas.
6. Algunos ácidos grasos se unen a la albúmina y se transportan a través de la sangre, al corazón y músculos esqueléticos, que absorben y oxidan ácidos grasos libres como principal combustible. La albúmina es la proteína más abundante en el plasma; una molécula de albúmina puede transportar hasta

³ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} Edición, Año 2000. Pag. 872

10 moléculas de ácidos grasos libres, que se liberan en el tejido que las utilizará, donde entran por simple difusión pasiva.

Figura 20: Rutas metabólicas de los lípidos



(fuente: Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry)

Aminoácidos.

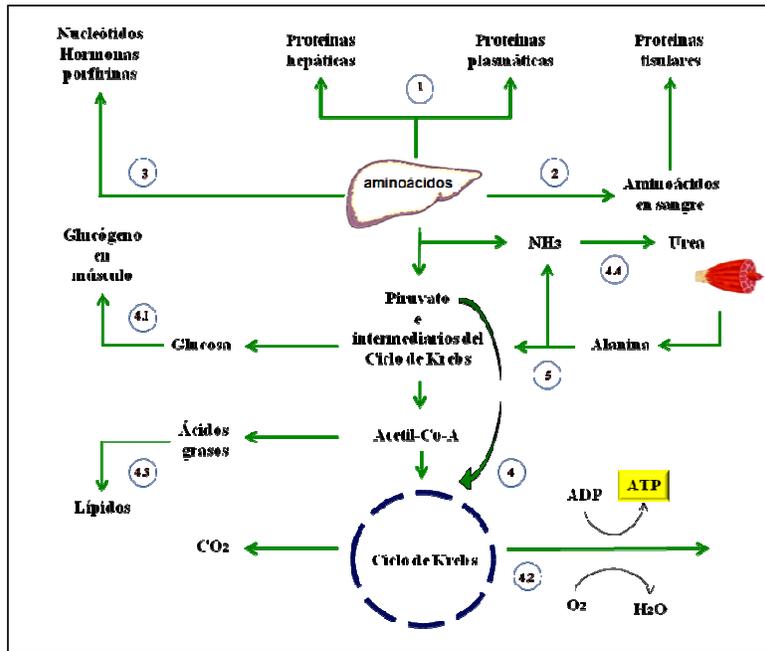
Los aminoácidos que entran en el hígado pueden ser empleados en distintas rutas metabólicas:^[4]

1. Actúan como precursores para la síntesis de proteínas en los hepatocitos. El hígado está renovando constantemente sus propias proteínas, ya que éstas tienen una velocidad de recambio elevada y una vida media de tan sólo pocos días. En el hígado tiene lugar también la síntesis de la mayor parte de proteínas plasmáticas de la sangre.
2. De forma alternativa, los aminoácidos pueden pasar del hígado a la sangre y de aquí a otros órganos para ser utilizados como precursores en la síntesis de proteínas tisulares.

⁴ Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3ª Edición, Año 2000. Pag. 873

3. Ciertos aminoácidos se utilizan como precursores en la biosíntesis de nucleótidos, hormonas y otros compuestos nitrogenados, en el hígado y otros tejidos.
4. Los aminoácidos que no se requieren para la síntesis de proteínas u otras moléculas, en el hígado u otros tejidos, son desaminados y degradados para proporcionar acetil-CoA y productos intermedios del ciclo del ácido cítrico.
 - 4.1.- Estos productos intermedios pueden convertirse en glucosa y glucógeno a través de la gluconeogénesis.
 - 4.2.- El acetil-CoA puede ser oxidado a través del ácido cítrico para proporcionar energía en forma de ATP.
 - 4.3.- El acetil-CoA puede convertirse en lípidos para su almacenamiento.
 - 4.4.- El amoníaco producido en la degradación de los aminoácidos se transforma en los hepatocitos en su producto de excreción, la urea.
5. Por último, el hígado participa también en el metabolismo de los aminoácidos que llegan de forma intermitente desde los tejidos periféricos. Cantidades adecuadas de glucosa se vierten a la sangre tras la digestión y absorción de glucósidos provenientes de la dieta o bien, entre comidas, por conversión de parte del glucógeno hepático en glucosa plasmática. Pero durante el periodo entre comidas, especialmente si resulta prolongado, hay un cierto grado de degradación de proteínas musculares en aminoácidos. Estos aminoácidos transfieren sus grupos amino (por transaminación) al piruvato (producto de la glucólisis), para producir alanina, que se transfiere al hígado y es desaminada. El piruvato que se forma es convertido por los hepatocitos en glucosa sanguínea por vía gluconeogénica y el amoníaco se transforma en urea para su excreción. La glucosa puede así volver al músculo esquelético para restablecer las reservas de glucógeno musculares. Una ventaja de este proceso cíclico, el ciclo de la glucosa-alanina, consiste en suavizar las fluctuaciones de glucosa en la sangre en los periodos entre comidas. El déficit de aminoácidos que tiene lugar en el músculo hasta la siguiente comida, se compensa con los aminoácidos que suministra la dieta.

Figura 21: Rutas metabólicas de los aminoácidos



(fuente: Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry)

CAPÍTULO XIV

GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS

El estado de salud y enfermedad del individuo depende del equilibrio que existe entre sus características genéticas y su ambiente, siendo los nutrientes uno de los componentes más importantes del medio ambiente.^[1] Cada uno de estos factores, genéticos y ambientales, varían ampliamente entre individuos, por una parte, cada persona tiene características genéticas que lo diferencian de las demás y por otra, la ingesta de determinados nutrientes siempre dependerá de su disponibilidad y de que sean consumidos.

Con el inicio de la era de la genómica, desarrollada a partir del proyecto de genoma humano (PGH), se esperaba llegar a conocer detalladamente los defectos metabólicos específicos que originan las enfermedades genéticas; permitir el diseño de dietas individualizadas, así como poder utilizar la manipulación de los genes, como estrategias para lograr o mantener el estado de salud de los individuos.

En 1990 comenzó formalmente uno de los proyectos científicos más ambiciosos del hombre: El proyecto del Genoma Humano.^[2] Este fue un esfuerzo internacional que tenía entre sus objetivos conocer la secuencia de las aproximadamente 3 billones de bases que integran el DNA humano e identificar la totalidad de los genes que integran las células humanas (genoma).

En Febrero del 2001 se publicó el primer borrador del genoma humano, cuyo ensamblaje y conocimiento completo terminó en el año 2003. Como resultado se obtuvo la secuencia completa de los 3200 millones de nucleótidos (bases nitrogenadas purínicas adenina [A] y guanina [G] y bases nitrogenadas pirimidínicas timina [T] y citosina [C]) que lo componen; el mapa que ubica a los cerca de 40 mil genes que ahí se albergan^[3] y el análisis de cerca de 1000 genes causantes de enfermedades genéticas,^[4] así mismo, se han determinado genes que codifican para proteínas (en realidad menos del 2 % codifica proteínas^[5]) que pudieran ser el blanco del desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de problemas de salud. Además, se demostró

¹ Velázquez A. 1994. La herencia y el ambiente en la nutrición. Cuadernos de Nutrición 17 (2): 21-28

² Collins FS, Galas D. 1993. A New five year plan for the U.S. Human Genome Project. Science. 282: 43-46

³ Venter JC, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-1351.

⁴ Jiménez Sánchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. Nature 2001;409:853-855.

⁵ Pierce A. Benjamín. Genética, un enfoque conceptual. Editorial Panamericana, 2^{da} edición, México 2005, Pag. 578

que los seres humanos compartimos 99.9% de esta secuencia. El 0.1% restante varía entre cada individuo, siendo las variaciones más comunes aquellas en que cambia una sola base, conocidas como SNP's (polimorfismo genético de un sólo nucleótido).

Este 0.1 % puede contener la clave de enfermedades como asma, diabetes, cáncer, demencia entre otras. Estas variaciones se encuentran a lo largo de toda la cadena, en promedio una cada 800 nucleótidos y hasta el momento se han identificado cerca de 3.2 millones de estas variaciones.^[6] Estas diferencias son en general producto de mutaciones acumuladas en el genoma de la raza humana a través del tiempo. Esto significa, por ejemplo, que algunos individuos podemos tener una [G] en determinada posición del genoma, en donde otros pueden tener una [A]. En número de posibles combinaciones que resultan de la variación genómica, da como resultado que cada miembro de nuestra especie tenga características genómicas únicas.

Muchas de estas mutaciones no tienen efecto en la proteína para la cual codifica ese gen, sin embargo, algunas otras mutaciones si pueden cambiar ligera o profundamente la estructura de las proteínas. En el caso de cambios menores, el individuo que porta esa o esas mutaciones muy probablemente podría vivir con este alelo sin problemas. Sin embargo, en el caso de mutaciones que cambian la estructura y por ende la función de la proteína de manera importante, los portadores pueden desarrollar enfermedades complejas e inclusive morir por estos cambios más severos.

Desde el punto de vista de la medicina, los SNP's son marcadores genéticos importantes para entender no sólo las enfermedades, sino también las diferentes predisposiciones a las enfermedades que existen entre las razas y los individuos. Los polimorfismos genéticos son, en suma, los responsables de la identidad genética individual de cada ser humano.

La siguiente fase de este proyecto consistirá en la identificación de las variaciones genómicas entre las distintas poblaciones, así como la producción de aplicaciones prácticas derivadas de este conocimientos; ^[7] por tanto, se espera que al conocer la secuencia completa del genoma humano y al tener acceso a los genes y sus elementos que los regulan, será de gran importancia para estudiar los genes involucrados con las enfermedades humanas y también para analizar los polimorfismos, que serán fundamentales en los estudios poblacionales.

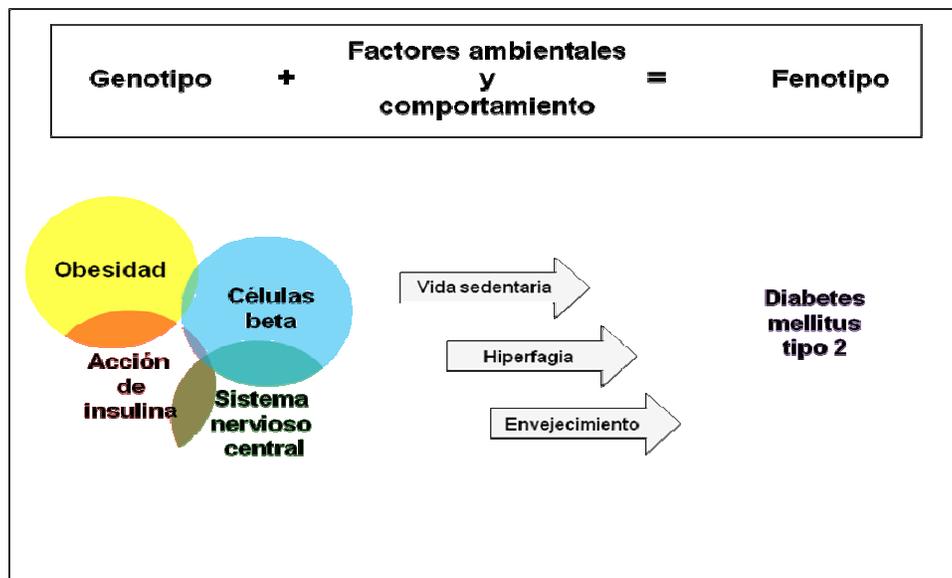
Es innegable que patologías como la obesidad, cáncer, diabetes, enfermedades cardíacas y otras tienen componentes genéticos parcialmente documentados dada su naturaleza multigénica y son fuertemente

⁶ Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300:286-290

⁷ Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-847

influenciadas por el ambiente. Como se ha mencionado, la diabetes es una variedad de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia generada por defectos de la secreción o la acción de la insulina. Los genes tienen participación importante en la génesis de la enfermedad. Algunas formas, como la llamada diabetes del adulto que afecta a jóvenes (maturity-onset diabetes of the young, MODY), son consecuencia de la alteración de un solo gen, mientras que otras como los tipos 1 y 2 de la diabetes, tienen un origen multifactorial, es decir, combinaciones de diferentes genes, aunado a factores no genéticos (como estilos de vida y factores del entorno) que contribuyen al desarrollo de la hiperglucemia. Figura 22.

Figura 22: Interacción de genes y ambiente.



(fuente: LeRoith D, Taylor S, Olefsky J. Diabetes Mellitus Fundamentos y Clínica)

Justamente los factores no genéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la diabetes mellitus y otras enfermedades, pero hoy en día, aún no existe un consenso universal acerca de hasta qué punto estamos preprogramados o modelados por el ambiente. Por ello, se ha desarrollado el campo de la epigenética, el cual ha surgido como un puente entre las influencias genéticas y ambientales.^[8]

En el siglo XXI, la definición más comúnmente encontrada del término epigenética es “el estudio de cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN”. El término ha

⁸ Epigenética. La ciencia del cambio. Environmental Health Perspectives. Rev. Ciencia y Trabajo 2006; 21:A160-A169.

evolucionado para incluir cualquier proceso que altere la actividad del gen sin cambiar la secuencia del ADN, y conduce a modificaciones que pueden transmitirse a células hijas (aunque los experimentos muestran que algunos cambios epigenéticos pueden ser revertidos).

Se atribuye a Conrad Waddington (1905-1975) la acuñación del término “epigenética” en el año 1942 como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo”.^[9] Las primeras apariciones de la epigenética en la literatura datan de mediados del siglo XIX, y se le considera como la diversidad o las múltiples formas en que un gen es expresado; es decir, la expresión de un gen puede ser modificado por factores ambientales, lo que puede contribuir al desarrollo de fenotipos anormales.^[10]

Los mecanismos que conducen a los procesos epigenéticos son diversos y complicados, y dentro de estos se incluyen la metilación, acetilación, fosforilación, ubiquinación, y ribosilación de ADP.^[11] Los procesos epigenéticos son naturales y esenciales para muchas funciones del organismo, pero si ocurren de manera inapropiada pueden producir importantes efectos adversos en la salud y la conducta. Las modificaciones epigenéticas pueden ocurrir durante la gestación, el desarrollo neonatal, la pubertad, en la menopausia y en edades maduras, la respuesta dependerá de la intensidad y del momento a la exposición, variando en periodos críticos del desarrollo o condiciones específicas de cambios fisiológicos.

Tal vez el proceso epigenético mejor conocido, en parte debido a que ha sido más fácil de estudiar con la tecnología existente es la metilación del ADN. Ésta es la adición o remoción de un grupo metilo (CH₃-) que ocurre predominantemente donde las bases de citosina (en el dinucleótido CpG) se disponen consecutivamente. La metilación del ADN se confirmó por primera vez en cáncer humano en 1983, y desde entonces ha sido observada en muchas otras enfermedades y condiciones de salud.

Otro proceso epigenético significativo es la modificación de la cromatina, la cual es un complejo de proteínas (histonas) y ADN que están fuertemente condensadas para que puedan ser contenidas en el núcleo celular. El complejo puede ser modificado por sustancias tales como grupos acetilo (acetilación), enzimas y algunas formas de RNA tales como las microRNA y pequeños RAN de interferencia. El incremento de la acetilación induce la activación de la transcripción dado que la afinidad de las histonas al DNA se reduce y por tanto se relaja el empaquetamiento de la cromatina, mientras que la disminución de la acetilación induce la represión de la transcripción. La metilación, por otro lado, está asociada tanto con la represión como la activación de la transcripción y la función depende del número de histonas y residuos de lisina que sean metilados.

⁹ Waddington CH. Gene regulation in higher cells. *Science* 1969;166:639-640

¹⁰ Simmons RA. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes; the role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res* 2007;61:64R-67R

¹¹ Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004;20:63-68

Un efecto de tales procesos epigenéticos es la imprimación, que en genética describe la condición en que uno de los dos alelos de un típico par de genes es “silenciado” por un proceso epigenético tal como la metilación o la acetilación. Esto se convierte en un problema si el alelo expresado está dañado o contiene una variante que aumente la vulnerabilidad del organismo a los microorganismos, agentes tóxicos u otras sustancias dañinas. Los investigadores han identificado aproximadamente 80 genes humanos que pueden ser imprimados, aunque esta cifra está sujeta a debate dado que la fuerza de la evidencia varía. Entre toda la investigación epigenética realizada hasta ahora, la enfermedad más ampliamente estudiada es el cáncer, y la evidencia que vincula los procesos epigenéticos con el cáncer se está volviendo “extremadamente convincente.”

“La epigenética aporta una nueva perspectiva al antiguo problema y nuevas herramientas analíticas que ayudarán a probar la teoría epigenética”. Sugiere que se necesita un mayor énfasis en el estudio de los procesos no-Mendelianos en enfermedades tales como la esquizofrenia, asma, esclerosis múltiple y diabetes mellitus. La evidencia acumulada indica que muchos genes, enfermedades y sustancias ambientales son parte del panorama de la epigenética. Sin embargo, la evidencia es todavía demasiado tenue como para formar una base para cualquier teoría importante acerca de qué sustancias y cuales genes objetivos son más probables de transmitir efectos adversos del medio ambiente en las enfermedades.

Las evidencias obtenidas a partir de estudios con animales, así como con estudios clínicos en humanos, demuestran que el fenotipo de un individuo no está determinado exclusivamente por genes, sino que existen además influencias ambientales que pueden provocar alteraciones particularmente cuando estas influencias negativas se presentan durante etapas tempranas del desarrollo. Un ambiente hostil intrauterino o bien durante la lactancia modifica el crecimiento y predispone al individuo al desarrollo de enfermedades en la vida adulta.^[12]

Un ambiente subóptimo, tal como la desnutrición durante la vida intrauterina y neonatal, genera cambios fisiológicos permanentes, esto es conocido como “programación del desarrollo”. Ejemplo de ello es que la trayectoria del crecimiento del feto se ve alterada, así como el adecuado desarrollo de los diferentes órganos, por lo que probablemente tengan un mal funcionamiento posterior. Las personas que nacen pequeñas para su edad gestacional, si son alimentadas abundantemente con respecto a su talla y peso, presentan crecimiento acelerado en la vida postnatal. Los estudios con animales de experimentación han mostrado que esta rápida recuperación puede ser benéfica a corto plazo, sin embargo, con el tiempo puede ser dañina, teniendo impacto negativo en la longevidad.

Diversos estudios ponen en evidencia que las consecuencias adversas del ambiente intrauterino pueden pasar a través de las generaciones (de madre a hija a nieta), por mecanismos que no involucran cambios genéticos sino la expresión alterada de los genes (epigenética). Para obtener el fenotipo transgeneracional, es necesario

¹² Zambrano E. Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México 2008

la exposición directa de la condición negativa durante la vida fetal y/o neonatal, de tal forma que el fenotipo de alguna enfermedad puede ser transmitido a través de la línea germinal sin que las generaciones subsecuentes hayan estado directamente en contacto con el factor tóxico o adverso. Este paso transgeneracional puede definirse como la habilidad de adquirir un fenotipo fisiológico o patológico y que ésta sea transmitida a las siguientes generaciones, las cuales no fueron expuestas directamente al ambiente negativo, y sin embargo si quedaron afectadas. Existen alteraciones persistentes en las crías cuando fueron expuestas a un ambiente intrauterino y neonatal subóptimo. Estos cambios pueden involucrar modificaciones en la función celular y probablemente en la expresión de los genes. El ambiente tanto fetal como neonatal es responsable de las modificaciones epigenéticas que impactan el crecimiento que inducen cambios metabólicos observados desde la niñez.

A continuación se mencionan los aspectos genéticos que intervienen en la etiopatogenia de los diferentes tipos de diabetes mellitus:

Genética de la MODY.

La MODY es un tipo de diabetes que se asemeja a la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, a diferencia de ésta, se caracteriza por un perfil autosómico dominante de transmisión y por comenzar o ser identificada desde temprana edad, es decir, en la niñez, adolescencia o inicios de la edad adulta, por lo común antes de los 25 años de edad.

La MODY ha sido un modelo de gran utilidad para estudios genéticos y fisiológicos de la diabetes, y el primer tipo de estudios ha permitido identificar genes cuya influencia es determinante en la función normal o anormal de las células beta del páncreas. Además, estudios de investigaciones clínicas con diferentes formas de la MODY han enriquecido el conocimiento de los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad y han sentado las bases para estudios clínicos sobre la función de las células beta en otras formas de diabetes.

El término MODY se aplicó por primera vez en 1965 y en ese mismo tiempo se demostró su notable naturaleza familiar.^[13] En 1974 se reconoció que la enfermedad tenía un mecanismo de herencia autosómico dominante. Al principio se definió a la MODY como un subtipo de diabetes tipo 2 caracterizada por comenzar en la juventud, antes de los 25 años de edad. En la actualidad se ha advertido con claridad que la MODY es en realidad un grupo de trastornos, todos ellos caracterizados por diabetes no cetósica, herencia

¹³ Fajans, SS, Conn JW. Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment in: Leibel BS, Wrenshall GA. On the nature and treatment of diabetes (excerpta medica, chapter 46; serial 84, New York International Congress 1965:641

autosómica dominante, comienzo antes de los 25 años de edad y un defecto primario en la función de células β pancreáticas.

La MODY puede ser consecuencia de mutaciones heterocigóticas en un mínimo de 6 genes diferentes, (ver clasificación de la diabetes mellitus), y a la definición original de la MODY se le agregó un defecto primario en la secreción de insulina, porque se identificó una menor respuesta de la hormona a la glucosa (ingerida o administrada por vía intravenosa) o deficiencia en su secreción en los sujetos prediabéticos con mutaciones en los genes de HNF-4 α , glucocinasa y HNF-1 α . La clasificación revisada de la Academia Americana de Diabetes (ADA), agrupa a la MODY en la categoría de “defectos genéticos en la función de las células beta” y no en la diabetes mellitus tipo 2.^[14]

Finalmente, en estimaciones preliminares se sugiere que entre 2 y 5 % de los pacientes con diabetes mellitus pueden tener MODY.

Genética en diabetes mellitus tipo 1.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, inicialmente las investigaciones encaminadas a determinar los genes predisponentes se centraron en aquellos genes que codifican las moléculas altamente polimórficas del antígeno leucocitario humano (HLA). Hasta la fecha, la influencia que ejerce HLA en la DM1 es innegable, además de que se ha estudiado la posible participación de otros genes en la predisposición de adquirir la enfermedad.

Varios grupos de investigadores han buscado genes que modifican el tipo de predisposición a la diabetes mellitus tipo 1 utilizando marcadores microsatelitales para construir mapas de alta resolución de ligadura genética humana.^{[15][16]} Los resultados de estas investigaciones confirman la estrecha relación que existe entre la diabetes tipo 1 y la región HLA, hoy llamada región de predisposición (o propensión) IDDM1, y han revelado relaciones más débiles entre esta enfermedad y otras 18 regiones del cromosoma que contienen locus de predisposición. Sin embargo, en algunos estudios extensos de familias la relación entre estos genes que no pertenecen a HLA y la diabetes fue débil, mientras que en otros, ni siquiera se confirmó.^[17] Incluso la región

¹⁴ American Diabetes Association. Report of the expert committee of the diagnosis and classification of diabetes mellitus (Committee report) Diabetes care 1998;21, S5

¹⁵ Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 1994;371:130

¹⁶ Hashimoto L, Habita C, Beressi JP. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent mellitus on chromosome 11q. Nature 1994;371:161

¹⁷ Conncanon P, Gogolin-Ewens KJ. A second generation screen of the human for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature Genet 1998;19:292

5' del gen de la insulina, la llamada región de predisposición IDDM2, no se vinculó con la enfermedad al utilizar parámetros estadísticos más estrictos.

En vista del gran número de marcadores probados, es posible que la vinculación con diversas regiones posibles de predisposición a la diabetes ocurrió al azar. Es necesario reproducir estas observaciones para confirmar algún vínculo relevante. Además sería útil saturar cualquier locus posible con muchos más marcadores informativos. La gran variedad de criterios de selección utilizados para incluir a las familias en las diversas pruebas de detección del genoma complica todavía más la posibilidad de confirmar la vinculación.

Además las variaciones en la edad de inicio dificultan aún más la identificación de esta relación. También la interacción de diversos loci de predisposición, atributo de las enfermedades poligénicas como la DM1, complica todavía más el asunto. Así pues, las búsquedas en todo el genoma se deben realizar sólo como fase inicial para descubrir los posibles genes de predisposición a la DM1, además de los incluidos en la región IDDM1.

En el ser humano el complejo de mayor histocompatibilidad (MHC) comprende un grupo de genes^[18] que codifica las moléculas de la clase I (HLA A, B y C) y clase II (HLA DR, DQ y DP); los genes en la región II de MHC codifican otros productos no relacionados como factor de necrosis tumoral, complemento y 21-hidroxilasa. Las proteínas de clase I y clase II constan de cadenas alfa y beta codificadas por separado. La cadena alfa de la clase I es polimórfica y asociada no covalentemente a una cadena beta monomórfica, que es la microglobulina beta-2 codificada en el cromosoma 15.^[19] Por lo contrario, las moléculas de la clase II contienen dominios altamente variables en cadenas tanto alfa como beta y son codificadas por genes polimórficos dentro del complejo HLA. Las proteínas de la clase I se expresan casi en cualquier célula nucleada, mientras que las de la clase II sólo se expresan en determinados tipos celulares como linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T activados. Las proteínas de la clase I y II funcionan de manera similar presentando el antígeno a los linfocitos T; los linfocitos T citotóxicos reconocen el antígeno de las moléculas de la clase I, mientras que los linfocitos T de ayuda (cooperadores) e inductores por lo general reconocen el antígeno ligado a las moléculas de la clase II.^[20]

Los estudios preliminares sugerían que los pacientes con DM1 expresaban con mayor frecuencia alelos HLA-B8 y B15 que los testigos no diabéticos^[21] Una vez que se identificaron estas moléculas HLA de la clase II con alelos HLA-DR3 y DR4 fueron ligadas a la predisposición a sufrir DM1 y se establecieron relaciones más

¹⁸ Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunology Today* 1993;14:349

¹⁹ Grey HM, Kubo RT, The small subunit of HLA antigens is beta-microglobulin. *J Exp Med* 1973;138:1608

²⁰ Zinkernagel R, Doherty P. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T-lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 1974;248:701

²¹ Nerup J, Olatz P, Anderson A. HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 1974;2:864

relevantes entre HLA-DR y la diabetes mellitus tipo 1 (en la actualidad se considera que la relación original con el locus HLA-B depende de un desequilibrio de enlace entre los antígenos de loci DR3/4 y B8/15). En estudios subsecuentes se encontró que cerca del 95 % de pacientes con DM1 son heterocigotos para DR3/4 o expresan por lo menos uno de sus alelos. Los individuos heterocigotos eran más propensos a sufrir diabetes tipo 1 que los homocigotos DR4/4 o DR3/3. Por lo contrario, la expresión del alelo HLA-DR2 se encontraba muy ligada a la resistencia a la DM1^[22]

Gracias a la aplicación de técnicas modernas de biología molecular para estudiar la base genética de las enfermedades ha sido posible analizar en mayor detalle la relación entre los genes de HLA y la predisposición a la DM1. El primer método de este tipo que se utilizó fue el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (restriction fragment length polymorphism, RFLP).^[23] Durante este estudio, un grupo de enzimas restrictivas fragmentan el ácido desoxirribonucleico (DNA) del genoma que se estudia. Los fragmentos resultantes se separan según su tamaño por electroforesis en gel y se inmovilizan en un filtro de nitrocelulosa. Las secuencias específicas que contienen los fragmentos se reconocen por medio de sondas específicas de ADN, que revelan una “huella digital” característica del DNA de cada individuo. El análisis de RFLP del DNA de pacientes con DM1 y testigos no diabéticos reveló una relación incluso mayor en locus HLA-DQ y la predisposición a esta enfermedad que la que se había descrito previamente para HLA-DR.^[24]

La importancia de HLA-DQ en la predisposición a la diabetes tipo 1 se subrayó aún más con el análisis de la secuencia del DNA de los genes MHC (H-2) en ratones diabéticos no obesos (NOD).^[25] Además de su tendencia a padecer diabetes, estos ratones mostraban un patrón raro de expresión de MHC que permitió realizar un estudio experimental sobre la posible participación de distintos productos de genes de la clase II en la DM1. A causa de una mutación en el locus de la clase II I-E (homólogo murino de HLA-DR del ser humano), los ratones de esta cepa expresan únicamente moléculas de la clase II I-A (que equivale al HLA-DQ). La secuencia de nucleótidos de los genes con cadenas I-A alfa y beta de los ratones NOD se compararon con la de los ratones testigos sanos no obesos (NON). Se encontraron diferencias entre los nucleótidos en ambas cepas, únicamente en los codones 56 y 57 del gen I-A beta; estos cambios permitieron la sustitución de un residuo de serina en la posición 57 de los ratones NOD, mientras que en los ratones NON se observó ácido aspártico en esta misma posición. Los análisis subsecuentes de las secuencias del DNA de los genes HLA-DQ del ser humano confirmaron que la posición 57 de la cadena DQB tiene una relación estrecha con la

²² Bertram J, Baur M. Insulin-dependent diabetes mellitus. Histocompatibility testing. 1984:348

²³ Trucco M, Ball E. RFLP analysis of DQ beta chain gene: work shop in: Albet ED, Baur MP, Mayr WR. Histocompatibility testing: Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:860

²⁴ Schreuder G, Tilanus M. HLA-DQ polymorphism associated with resistance to type 1 diabetes mellitus detected with mononuclear antibodies, isoelectric point differences and restriction fragment length polymorphisms. J Exp Med 1986;164:938

²⁵ Acha-Orbea H, McDevitt HO. The first external domain of the non-obese diabetic mouse class II, I-A beta chain is unique. Proc natl Acad Sci USA 1987;84:2435

incidencia de la DM; la presencia de ácido aspártico (con carga negativa) en la posición 57 (Asp-57) estaba ligada a la “resistencia” a la DM1, mientras que los alelos con un aminoácido neutro como alanina, valina o serina (no Asp-57) se vinculaban con una mayor predisposición a la enfermedad.^[26]

La identificación de la secuencia de nucleótidos en el DNA, aunque es un método preciso, constituye una técnica cara y laboriosa, que no es adecuada para realizar estudios poblacionales grandes. El desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa PCR (polymerase chain reaction) permitió a los investigadores realizar la primera caracterización a gran escala de los alelos HLA-DQ en individuos con familiares múltiples con DM1.^[27] Se examinaron 27 familias de varios miembros con PCR y sondas de oligonucleótidos específicas de alelos que permitían distinguir la diferencia de una sola base. Entre las familias estudiadas, cerca del 96 % de los haplotipos diabéticos contenían secuencias “no Asp-57” al contrario de 19 % de los haplotipos no diabéticos ($p=0.0001$) En los probados homocigotos para los alelos “no Asp-57” el riesgo relativo de desarrollar DM1 fue de 107, un orden de magnitud mayor que el riesgo pronosticado por los mejores indicadores serológicos, que son DR3 y DR4.^[28]

La importancia del Asp-57 como elemento que confiere resistencia a la enfermedad se subrayó al realizar estudios adicionales en individuos diabéticos y no diabéticos en poblaciones con una frecuencia variable de DM1.^[29] La tipificación molecular de los alelos en el locus HLA-DQ reveló la frecuencia genotípica de los alelos “no asp-57” entre estos grupos; más tarde, este cálculo se comparó con los resultados obtenidos en los registros epidemiológicos de DM1. Se encontró que el indicador “no Asp-57” está muy relacionado con la incidencia de la DM1 en todas las poblaciones estudiadas. Estos estudios además demostraron que existe una relación directamente proporcional entre la frecuencia de la enfermedad y la frecuencia del indicador en casi cualquier población estudiada.^[30] Los japoneses fueron los únicos que mostraron una frecuencia mayor de la esperada de Asp-57 en los pacientes con DM1 comparados con testigos no diabéticos^[31] estos y otros estudios sugieren que la predisposición o resistencia a padecer DM1 es un fenómeno poligénico y que el indicador genético más sensible que existe para definir el riesgo es HLA-DQ.^[32]

²⁶ Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ-beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987;329:559

²⁷ Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction in: Diego RW, *Methods in enzymology*. San Diego, Academic Press, 1987;335

²⁸ Morel JP, Dorman JS, Todd JA. Aspartic acid at position 57 of the DQ beta chain protects against type 1 diabetes: a family study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8111

²⁹ Trucco G, Fritsch R, Giorda R. Rapid detection of IDDM susceptibility using amino acid 57 of the HLA-DQ beta chain as a marker. *Diabetes* 1989;38:1617

³⁰ Ronningen LS, Iwe T, Halstensen TS. The amino acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain and susceptibility to develop insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunology* 1991;26:215

³¹ Yamagata K, Nakajima H, Hanfusa T. Aspartic acid at position 57 of DQ beta chain does not protect against type 1 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia* 1989;32:763

³² Erlich HA, Bugawan TL. HLA-DQ sequence polymorphism and genetic susceptibility to insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1990;39:96

Genética en la diabetes mellitus tipo 2.

Finalmente, en el caso de la diabetes mellitus tipo 2, en la mayor parte de los sujetos cabe esperar la detección de influencias genéticas, síndromes clínicos que son heterogéneos incluso dentro de un solo núcleo familiar e importantes influencias del medio ambiente. Es razonable suponer que las formas comunes de DM2 son consecuencia de un conjunto de genes mutantes, cada uno con una contribución pequeña, y que en conjunto con el ambiente y el envejecimiento tendrán como efecto común final la enfermedad. De manera individual, un nombre más exacto de dichas estructuras sería “genes predisponentes”, que posiblemente serán los que influyen en la función pancreática, la señalización de la insulina, el balance entre el consumo de energía y obesidad, y las conductas de saciedad y apetito. Será difícil identificar dichos genes y también definir sus contribuciones relativas, pero revisten enorme importancia para identificar la causa de la DM2 y plantear nuevas estrategias hacia su prevención y tratamiento.

Se cuenta en general con dos estrategias para el estudio de los defectos genéticos que causan o predisponen a la aparición de enfermedades: los llamados genes probables (“candidatos”) y la clonación posicional. Esta última estrategia utiliza marcadores polimórficos dispersos en todo el genoma, en busca de regiones cromosómicas específicas que son heredadas con mayor frecuencia por los miembros afectados de familias (árboles genealógicos), en comparación con lo que cabe esperar comúnmente (análisis de ligamiento). Una vez ubicada una región cromosómica específica puede hacerse un mapeo físico del locus para identificar el gen de enfermedad, que será analizado en mayor detalle en busca de mutaciones específicas. Dicho gen podría ser totalmente desconocido, por lo cual se necesitarían más estudios para identificar la función de sus productos (génicos) y el mecanismo por el cual el defecto específico origina sus consecuencias a nivel celular y fisiopatológico.

La clonación posicional con análisis de ligamiento es una estrategia razonable directa en el caso de enfermedades monogénicas de gran frecuencia, pero es un método mucho más difícil para aplicar a trastornos complejos, como la DM2, donde los mecanismos genéticos podrían ser heterogéneos en la población, y algunos genes en la misma persona o familia pueden contribuir en menor grado. El problema se complica en el caso de la DM2, por que la propia enfermedad se manifiesta en etapas posteriores de la vida, por influencias ambientales o de otro tipo, solas o en combinación. Sin embargo, se ha adoptado la estrategia para estudiar trastornos complejos, ante todo en poblaciones perfectamente definidas y con relativa homogeneidad genética.

En los últimos 30 años se ha dilucidado la base genética de muchas enfermedades monogénicas (como la anemia drepanocítica) mediante el empleo de la estrategia de genes probables o “candidatos” que intervienen en la etiopatogenia. Con esta técnica basada en la importancia de una proteína particular en la vía que se piensa interviene en la enfermedad, se aplican métodos de biología celular para identificar mutaciones específicas en el gen. Los primeros estudios dependían de estrategias de clonación y secuenciación, y eran

lentos y difíciles de realizar, pero los nuevos, incluida la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han incrementado en gran medida la facilidad y el poder de detección e identificación de mutación de genes probables específicos.

Las técnicas de genes probables se aplican en la actualidad a trastornos genéticos poligénicos como asma, hipertensión arterial, enfermedad de Alzheimer y DM2. Como ya se mencionó, la diabetes tipo 2 es la consecuencia final de la combinación de distintos defectos metabólicos; cada uno de estos, resulta a su vez, de la interacción de factores determinantes genéticos y ambientales. Aunque se le considera como una sola enfermedad, se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo con una expresión final común.

Los conocimientos recientes sobre mecanismos moleculares del desarrollo del páncreas, señalización y secreción de insulina, regulación del peso corporal y de los cambios fisiopatológicos en estas vías y otras que se piensan que contribuyen a la diabetes, han originado una cantidad de genes probables que podrían intervenir en la etiopatogenia de la DM2.^[33] Casi al mismo ritmo en que se identifican nuevas moléculas en estas vías, se les ha estudiado como genes probables para la diabetes. Con muy escasas excepciones, los estudios no han arrojado resultados positivos. Sin embargo, el número relativamente pequeño de sujetos estudiados, por lo común en una sola población étnica y con un interés limitado a las regiones codificadoras, no se debe prestar demasiada importancia a estos resultados negativos. Algunos genes identificados como probables en la etiopatogenia de la DM2 y en los cuales se han identificado variantes genéticas (y en algunos casos, mutaciones funcionales)^[34] son:

- gen de la insulina.
- gen del receptor del glucagón.
- gen de proteína de unión a ácidos grasos (FABP2) en intestino.
- gen de sintetasa de glucógeno.
- gen de proteínofosfatasa de tipo 1 (PP1).
- gen de receptor 1 de sulfonilureas y canales de calcio.
- gen de la frataxina.
- genes de transportadores de glucosa.
- gen del receptor beta 3-adrenérgico.

³³ Khan CR, Banting Lecure. Insulin action, diabetogenes, and the causes of type 2 diabetes. Diabetes 1994;43:1066

³⁴ LeRoith Derek/Taylor Simeon I. / Olefsky Jerrold M. Diabetes Mellitus Fundamentos y Clínica. Páginas 880-885

- gen de la hexocinasa II.
- gen de cinasa 3 de fosfatidilinositol.
- genes de convertasa de prohormona (PC) y carboxipeptidasa.
- gen del polipéptido amiloide de los islotes.
- gen del receptor polipéptido inhibidor gástrico.
- gen del receptor péptido 1 glucagoniforme.
- gen Ras vinculado con diabetes.
- gen receptor de vitamina D.

Tal vez la mutación en algunos genes es características de poblaciones particulares, mientras que otras ocurren en formas más amplias en varias poblaciones. Además la expresión fenotípica de una mutación particular puede variar enormemente de una población a otra (incluso de un individuo a otro dentro de una misma población) según los antecedentes genéticos y las diferencias en el entorno y el comportamiento.

Algunos grupos de investigadores han identificado y definido el fenotipo de cohortes y familias en estudios genéticos. Se han identificado las técnicas de gen probable y clonación posicional. Dadas las dificultades inherentes a la identificación de los genes que predisponen las enfermedades poligénicas y heterogéneas como la DM2, habrá que considera con cautela todos los resultados positivos tempranos en relación a cualquier gen o locus mientras su autenticidad no sea corroborada por estudios en la misma población o en otra, mientras no se adopten pruebas de un defecto funcional en el producto del gen mutante.

A pesar de estas dificultades y restricciones, seguramente en los próximos años surgirán novedades muy interesantes en la búsqueda de los genes que predisponen a la enfermedad. Con los descubrimientos futuros, los conocimientos fundamentales de las bases moleculares de la diabetes permitirán mejorar el diagnóstico temprano y la elaboración de novedosas intervenciones (farmacoterapia), para evitar, retrasar o combatir la diabetes.

CAPÍTULO XV
ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO 2

En la diabetes mellitus tipo 2, las anomalías fisiopatológicas mejor identificadas comprenden defectos en la secreción y acción de la insulina. Estos defectos cambian de expresión a lo largo de la historia natural de la enfermedad, algunos se inician mucho tiempo antes de que pueda hacerse el diagnóstico clínico de la enfermedad y continúan cambiando conforme ésta avanza. Así, los mecanismos fisiopatológicos y las anomalías metabólicas de la diabetes tipo 2 varían en magnitud, y aún en la naturaleza, según la etapa de la historia natural de la enfermedad en la que se estudie; estos son:

a) Anormalidades en la secreción de insulina.

La producción deficiente de insulina es una condición necesaria para que aparezca la hiperglicemia. Los defectos de la secreción de insulina son tanto cualitativos como cuantitativos, algunos defectos cualitativos pueden ser identificados desde las etapas más tempranas o preclínicas. Aquí se describen las alteraciones independientemente de su sucesión cronológica.

Hiperinsulinemia de ayuno.

La concentración plasmática de insulina en ayunas es mayor en obesos que en los sujetos de peso normal. Esta diferencia en la insulinemia entre obesos y no obesos se observa también en individuos con diabetes tipo 2.^[1] Sin embargo, en la diabetes hay otros factores además del peso, que afectan la concentración plasmática de insulina en ayunas. En individuos diabéticos con peso normal y en ayunas la relación entre glucosa e insulina en plasma tiene la forma de una “U” invertida.^[2] A medida que aumenta la concentración de glucosa en ayunas desde 80 mg/dl hasta 140 mg/dl se observa un incremento progresivo de la concentración de insulina. A partir de una glicemia de 140 mg/dl, la concentración de insulina empieza a disminuir hasta volver

¹ Porte D. Beta cells in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1991. 40:166-180

² De Fronzo R.A. / Bonadonna R.C./ Ferannani E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-368

a su nivel inicial. De esta forma, el promedio de la concentración de insulina es de 10 μ U/ml cuando la glicemia es de 80 mg/dl; la insulina alcanza valores de 25 μ U/ml cuando la glicemia está entre 120 – 140 mg/dl; y vuelve a caer a 10 μ U/ml cuando la glicemia supera los 250 mg/ml.^[3] La hiperinsulinemia en ayunas se asocia a un aumento en la masa de células β ,^[4] lo que probablemente sea un mecanismo compensatorio ante la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que en las etapas más tempranas hay una disminución en el umbral de respuesta de la célula β con aumento de la sensibilidad a la glucosa y que esto causa hiperinsulinemia aún antes de que se eleve la glucemia en ayunas.

Hiperproinsulinemia.

La proinsulina es el precursor inmediato de la insulina y es secretada por el páncreas en pequeñas cantidades. En individuos normales, la cantidad de proinsulina secretada luego de un estímulo con glucosa, corresponde al 2 % (del total de insulina), mientras que en un individuo diabético es del 5 al 8 %; de igual forma, en individuos normales, la proinsulina representa el 15 % de la concentración plasmática de insulina inmunoreactiva en ayunas, mientras que en individuos con diabetes tipo 2, la concentración plasmática de proinsulina en ayunas es de 2 a 3 veces mayor que en un individuo normal.^[5] En consecuencia, un aumento en la concentración plasmática de proinsulina, hace que disminuya la concentración plasmática de insulina y de esta forma se está enmascarando una hipoinsulinemia; es decir, la hiperproinsulinemia provoca una hipoinsulinemia y esto como consecuencia de un aumento en la demanda de producción de insulina, lo que resulta en la liberación del contenido de gránulos inmaduros de las células β .^[6]

Anormalidades en la pulsatilidad y en el patrón circadiano de la secreción de insulina.

La secreción normal de insulina tiene un patrón pulsátil como uno ultradiano o circadiano. Los pulsos son ciclos cortos regulares que ocurren espontáneamente cada 8 a 15 minutos, en promedio cada 13 minutos.^[7] El patrón ultradiano se refiere a ciclos oscilatorios largos con fases que duran hasta 120 minutos, de los cuales hay de 10 a 15 al día, y que son más prominentes después de las comidas. Así, los ciclos cortos ocurren sobrepuestos a un patrón oscilatorio más prolongado. Los mecanismos y la importancia fisiológica del patrón

³ De Fronzo R.A. / Ferrannini E / Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non –insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-395

⁴ Weir G.C. / Ross D. / Kaneto H. Beta cells adaptation and descompensation during the progression of diabetes. *Diabetes Care* 2001; 50:S154-159

⁵ Ward W.K. / La Cava E.C. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in typ 2 diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetología* 1987; 30:698-702

⁶ Rhodes C.J / Alarcon C. What beta cells defect could lead to hiperproinsulinemia in NIDDM ? *Diabetes* 1994; 43:511-517

⁷ Matthews DR. Oscillatory insulin secretion: a variable phenotypic marker. *Diabetic Medicine* 1996; 13:53-58

ultradiano aún se desconoce. Los pulsos de secreción de insulina de individuos con diabetes tipo 2 son irregulares, tanto en frecuencia como en amplitud, con variaciones significativas entre un ciclo y otro. Además, la frecuencia es más corta y la amplitud menor que en sujetos normales.^[8] Dado que esta anomalía en la pulsatilidad de secreción de insulina se observa en individuos obesos (en los cuales al perder peso esta pulsatilidad vuelve a la normalidad) y en familiares no diabéticos de pacientes con diabetes tipo 1 hace pensar que se trata más bien de un marcador fenotípico temprano de la diabetes tipo 2, se trata de una respuesta inespecífica de la célula β bajo estrés. Existe una relación significativa entre este patrón pulsátil de secreción de insulina^[9] y la acción periférica de la misma, pero no está claro si la resistencia a la insulina es la consecuencia o la causa del patrón oscilatorio anormal.^[10]

Respuesta pancreática anormal a la glucosa.

La respuesta pancreática normal es bifásica; después de un estímulo con glucosa, se obtiene una respuesta inicial o temprana seguida de una respuesta tardía. El momento del inicio y del pico máximo y la duración de cada una de estas fases secretoras depende de la vía de administración (oral o intravenosa) de la glucosa. Así por ejemplo, la administración intravenosa de glucosa a sujetos sanos produce un aumento inmediato de la concentración plasmática de insulina (pico máximo entre 2 y 5 minutos, y dura aproximadamente 10 minutos),^[11] mientras que en sujetos con diabetes tipo 2, la respuesta temprana está totalmente perdida.^[12] Por otra parte, en sujetos sanos, si se mantiene constante el estímulo con glucosa, la producción de insulina después de declinar surge de nuevo a partir de los 20 minutos de inicio de la infusión de glucosa, y esta respuesta tardía se puede mantener por varias horas;^[13] de igual forma, en individuos con diabetes tipo 2 la respuesta tardía a la glucosa intravenosa aún está presente aunque reducida. En relación a la administración oral de glucosa, por lo menos 2/3 de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una reducción de la respuesta de insulina en los 10 minutos^[14] después de la carga oral de glucosa. La pérdida del efecto directo de la glucosa (administrada por vía intravenosa) sobre la respuesta rápida de insulina (RRI), pero con respuesta a la glucosa oral menos afectada se debe a que se conservan parcialmente:

-
- ⁸ Bergsten P. Pathophysiology of Impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metabolism Review* 2000; 16:179-191
 - ⁹ Hunter S.J. / Atkison A.B. Association between insulin secretory pulse frequency and peripheral insulin action in NIDDM and normal subjects. *Diabetes* 1996; 45:683-686
 - ¹⁰ Flax H. / Frank M. / Matthews D.R. Obesity plays a critical role in the modulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetología* 1990; 33-85
 - ¹¹ Kahn S.E. The importance of beta cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism* 2001; 86:4047-4058.
 - ¹² Seltzer H.S / Alen E.W. Insulin secretion in response to glycemic stimuli: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus *Journal Clinic Investigation* 1967; 46:323-335.
 - ¹³ Pratley R.E. / Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetología* 2001; 44:929-945.
 - ¹⁴ Rhodes CJ, Alarcón C. What beta cell defect could lead to hiperproinsulinemia in NIDDM? *Diabetes* 1994;43:511-517

- La respuesta a la fase cefálica, mediada por estimulación β -adrenérgica sobre las células β del páncreas.
- La variabilidad de la velocidad de absorción intestinal de glucosa.
- La respuesta a las incretinas o secretagogos de insulina liberados por el tubo digestivo.

La administración intravenosa de glucosa permite medir directamente la respuesta pancreática a la glucosa, y aunque en la respuesta a la administración oral de glucosa intervienen otros factores como los anteriormente señalados, esta respuesta a la glucosa oral es más fisiológica y su importancia estriba en que la fase temprana de secreción de insulina:

- Es el factor determinante de la inhibición postprandial de la producción hepática de glucosa.^[15]
- Impregna y sensibiliza a los órganos que responden a la insulina.

La supresión experimental de la fase temprana de secreción de insulina en sujetos normales produce intolerancia a la glucosa.^[16] La restitución de la fase temprana en individuos con diabetes tipo 2 inhibe la producción hepática de glucosa, mejora la tolerancia a la glucosa y elimina la hiperinsulinemia tardía característica de las primeras etapas de la diabetes tipo 2.^[17]

Se ha observado experimentalmente que la glucosa por si misma tiene un “efecto potenciador” es decir, que la glucosa aumenta la respuesta pancreática a otros secretagogos. Así, la glucosa, además de ser un estímulo directo del páncreas también modula la respuesta a otros secretagogos como la arginina, secretina, isoproterenol o sulfonilureas. Cuando se administra una cantidad estándar de un secretagogo, la magnitud de la respuesta de insulina es directamente proporcional a la concentración plasmática de glucosa.^[18] Este efecto

¹⁵ Lang DA, Matthews DR, Peto J, Tuner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentration in humans beings. N England J Med 197;301:1023-1027plasma insulin

¹⁶ Calles-Escandón J, Robbins DC. Lost of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. Diabetes 1987;36:1167-1172

¹⁷ Bruttomessod A, Pianta A, Mari A, Valerio A. Restoration of early rise in plasma insulin levels, improve the glucose tolerance of type 2 diabetic patient. Diabetes 1999;48:99-105

¹⁸ Halter JB, Gaf RJ, Porter D. Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. J clinic endocrinology Metabol 1979;48:946-954

de potenciación de glucosa, está todavía presente pero reducido en individuos con diabetes tipo 2 en comparación con sujetos control.

Durante una curva de tolerancia a la glucosa oral, la reducción de la fase temprana de secreción de insulina resulta en hiperglicemia desde los primeros minutos y esto estimula la secreción tardía de insulina. Así, la reducción de la respuesta pancreática temprana produce una hiperrespuesta tardía de insulina.^[19]

En resumen, la pérdida de la respuesta rápida de insulina a una carga intravenosa de glucosa es uno de los primeros defectos identificables en la diabetes tipo 2. Cuando esto ocurre se empiezan a observar otras alteraciones tales como: 1) la reducción de la respuesta temprana de insulina a una carga de glucosa por vía oral, 2) una respuesta excesiva de la fase tardía de la CTOG, y 3) reducción del efecto potenciación de glucosa.

Reducción de la masa de células β .

La reducción de la masa insular pancreática no parece ser una explicación suficiente de las anomalías de la secreción de insulina en la diabetes tipo 2. Los trabajos experimentales sugieren más bien defectos en la funcionalidad de las células β y no en la cantidad de éstas,^[20] sin embargo, se observa que en las etapas iniciales de la diabetes cuando ya se presentan francas anomalías en la secreción de insulina, la masa de células β está aumentada y se mantiene así por algún tiempo,^[21] por lo que habrá que seguir investigando para poder concluir sobre los efectos de la reducción de la masa insular y su relación con alteraciones en la secreción de insulina.

Amiloide pancreático.

La amilina o polipéptido insular amiloide (IAPP, Islet-amyloid polypeptide) es una proteína secretada por el páncreas, que comparte los gránulos de secreción con insulina.^[22] Tiende a acumularse en el espacio extracelular próximos a las células β y se organiza en fibrillas que forman el material amiloide depositado en los islotes de pacientes con diabetes tipo 2. Con el tiempo, los depósitos de amiloide reemplazan las células β ,

¹⁹ Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954-1962

²⁰ Porte D. / Kahn S. Beta cells dysfunction and failure in type 2 diabetes: Potential mechanisms. *Diabetes* 2001; 50S:160-163

²¹ Weir G.C. / Ross D. / Kaneto H. Beta cells adaptation and descompensation during the progression of diabetes. *Diabetes Care* 2001; 50:S154-159

²² De Fronzo R.A. / Ferrannini E / Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-395

pero se desconoce en qué momento se inicia este proceso.^[23] En modelos de diabetes en primates, el depósito de amiloide pancreático precede a la aparición de intolerancia a la glucosa y su extensión se correlaciona con la gravedad de la diabetes.^[24] En series de autopsia, hasta 90 % de pacientes con diabetes tipo 2, tienen, en algún grado, depósito de amiloide pancreático.^[25] En modelos transgénicos en los que se expresa el gene del IAPP humano bajo el control del promotor de insulina, la obesidad inducida por una dieta alta en grasa produce un aumento del amiloide pancreático e hiperglicemia.^[26] Aún así, la cantidad de amiloide pancreático depositado y del remplazo de las células β explicó sólo una parte de la magnitud de la hiperglicemia. Se ha sugerido que la amilina puede afectar la secreción de insulina antes de la desaparición de las células β y de su remplazo por amiloide, mediante un mecanismo de daño local.^[27]

Ácidos grasos y células β .

a) Secreción de insulina.

Los ácidos grasos tienen un efecto insulínico de importancia fisiológica.^[28] Después del ayuno, la secreción de insulina estimulada por la glucosa requiere de la presencia de los ácidos grasos. Cuando experimentalmente la concentración plasmática de ácidos grasos se abate a cero, desaparece la respuesta de insulina a la glucosa.^[29] La respuesta vuelve a ser normal al restituirse los ácidos grasos a su concentración normal, y si la concentración de ácidos grasos se incrementa, se observa una hiperrespuesta de insulina estimulada por glucosa.^[30] En el estado interprandial una fuente alternativa de ácidos grasos puede ser la hidrólisis de los triacilglicérolos que almacena la célula β , ya que ésta contiene lipasa sensible a hormonas.^[31] La potencia insulínica de los ácidos grasos es proporcional a la longitud de la cadena y a su grado de

²³ Porte D. / Kahn S. Beta cells dysfunction and failure in type 2 diabetes: Potential mechanisms. *Diabetes* 2001; 50S:160-163

²⁴ Howard C.F. Longitudinal studies of the development of diabetes in individual *Macaca nigra*. *Diabetología* 1986; 29:301-306

²⁵ Clark A. / Saad M.F. / Nezzar T. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non diabetic Pima Indians. *Diabetología* 1990; 33:285-289

²⁶ Verchere C.B. / D'Álessio D.A. Islet amyloid formation associated with hyperglycemia in transgenic mice with pancreatic beta cell expression of human islet cell amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93:3492-3496

²⁷ Lorenzo A. / Razzaboni B. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368:756-760

²⁸ McGarry J.D. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:7-18

²⁹ Stein DT, Esser V. Essentiality of circulating fatty acid for glucose simulated insulin secretion in fasted rats. *Journal Clinic Investigations* 1996; 97:2728-2735

³⁰ Dobbins RL, Chester M.W. Circulating fatty acid essential for efficient glucose simulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998; 47:1613-1618

³¹ Mulder H, Holst LS. Hormone sensitive lipase, the rate limiting enzyme in triglyceride hydrolysis is expressed and active in beta cells. *Diabetes* 1999; 48:228-232

saturación. Es probable que la concentración moderadamente elevada de ácidos grasos que se observa en la resistencia a la insulina contribuya a la hiperinsulinemia característica de esta condición.^[32]

La mayor capacidad de los ácidos grasos saturados en comparación con los ácidos grasos insaturados para producir resistencia a insulina coincide con su mayor potencia relativa insulínica.

b) Lipotoxicidad.

El término se refiere al daño tisular producido por el exceso de ácidos grasos intracelulares que son desviados hacia un metabolismo no oxidativo. En un modelo animal, la alimentación con una dieta alta en grasas resultó en hiperglicemia a las 9 semanas, esto fue precedido en un mes por aumento en las concentraciones plasmática de ácidos grasos, y poco antes, por un importante incremento en los triacilglicéridos de las células β , lo que coincidió con el deterioro funcional de la secreción de insulina.^[33] En el mismo experimento la restricción dietética de grasas revirtió la hiperlipidemia, la acumulación de triacilglicéridos insulares, el deterioro de la secreción de insulina y la hiperglicemia. Se han observado defectos similares en islotes expuestos *in vitro* por tiempo prolongado a altas concentraciones de ácidos grasos.^[34] En condiciones normales la leptina estimula la oxidación de ácidos grasos y reduce su esterificación en células de tejidos no adiposos. La obesidad se asocia a resistencia a la acción de la leptina. En condiciones de acción deficiente de leptina, las enzimas que intervienen en la oxidación de los ácidos grasos en las células β están reducidas con un aumento concomitante en las enzimas lipogénicas que favorecen la acumulación de triacilglicéridos.^[35] De hecho, en modelos animales con deficiente acción de la leptina se observa una importante acumulación de triacilglicéridos en las células β . Al principio, esto resulta en hiperplasia pero más tarde, cuando la cantidad de triacilglicéridos alcanza su pico máximo, se observa un deterioro funcional e hiperglicemia, al final, la masa de células β se reduce a su tamaño original.^[36] En la fase en que las células β manifiestan el deterioro funcional, éstas reducen la expresión de GLUT-2 y pierden la respuesta a la glucosa. Todavía no está claro de qué manera los lípidos alteran la función de las células β pancreáticas. Es poco probable que se deba a un efecto directo de los triacilglicéridos, más bien, estos son la fuente intracelular de ácidos grasos. Entre los

³² Mc Garry JD, Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*;2002;51:7-18

³³ Lee Y, Hirose H, Ohneda M. Beta cells lipotoxicity in the pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte- β cell relationship. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10878-10882

³⁴ Shimabukuro M, Zhou YT. Fatty acid induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:2498-2502

³⁵ Zhou YT, Shimabukuro M. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in disease of pancreatic beta cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8598-8903

³⁶ Unger R.H. How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends Endocrinology Metabolism* 1998; 7:276-282

mediadores potenciales de daño se encuentran la ceramida, un derivado del palmitato, que induce la síntesis de óxido nítrico y la apoptosis de las células β .^[37]

Glucotoxicidad.

En modelos animales con reducción de la masa insular pancreática la exposición crónica de la hiperglicemia lleva a la pérdida de la fase temprana de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.^[38] La restitución de la euglicemia, a pesar de una reducción del 90 % de la masa insular, restablece la secreción temprana de insulina estimulada por glucosa^[39] y esta recuperación es independiente del método utilizado para obtener la euglicemia. En individuos con diabetes tipo 2 la corrección de hiperglicemia mejora la secreción de insulina^[40] y esta mejoría se mantiene mientras los pacientes tienen un buen control glucémico. En individuos con diabetes tipo 2 el aumento en la secreción de insulina se obtiene independientemente del tipo de tratamiento utilizado para corregir la hiperglicemia. Aunque el incremento en la secreción de insulina al eliminar la hiperglicemia es significativo, la corrección del defecto no es completa ni permanente.^[41] Los mecanismos del daño celular que explican la glucotoxicidad de la célula β todavía no están claros. Se han propuestos múltiples defectos que incluyen: a) función anormal de los transportadores de glucosa GLUT-2, b) depósito de glucógeno en las células β , c) alteraciones mitocondriales, d) hidrólisis defectuosas de los fosfolípidos-inositol de la membrana, e) generación de glucosamina, f) glucosilación no enzimática de proteínas, y g) estrés oxidativo y cambios en la expresión de los genes de las células β con desdiferenciación celular.^[42]

b) Anormalidades en la acción de la insulina.

La resistencia a la insulina se define como una acción metabólica disminuida en presencia de concentraciones plasmáticas fisiológicas de la hormona, y aún en concentraciones más altas. El término resistencia a la insulina es más frecuentemente utilizado para referirse a la disminución en la utilización muscular de la glucosa mediada por insulina. Sin embargo, la insulina tiene múltiples efectos en el metabolismo de

³⁷ Unger RH, Oci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15:312-321.

³⁸ Bonner-Weir S, Trent DF. Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose induced insulin release. *Journal Clinic Investigation* 1983; 71:1544-1553.

³⁹ Rossetti L, Shulman GI. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *Journal Clinic Investigation* 1987; 80:1037-1044.

⁴⁰ Glaser B, Neshor R. Improved beta cell function after intensive insulin treatment in severe non insulin dependent diabetes. *Acta Endocrinology* 1988; 118:365-373.

⁴¹ Kosaka K, Kuzaya T. Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes in independent of the mode of treatment. *Diabetología* 1980; 18:23-28.

⁴² Leahy JL, Bonner-Weir G.C. Beta cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: current ideas on mechanism of impaired glucose induced insulin secretion. *Diabetes Care* 1992; 15:442-455.

carbohidratos, proteínas y lípidos, y en muchos de estos efectos es posible observar una reducción en la acción de la insulina. En la diabetes tipo 2 la resistencia a la insulina ha sido mejor estudiada en músculo, hígado y tejido adiposo, y los efectos mejor definidos en la acción de la insulina han sido la reducción de:

- Captación y utilización no oxidativa de la glucosa.
- Inhibición de la producción hepática de glucosa.
- Inhibición de la lipólisis.

El modelo mejor estudiado es el de la acción de la insulina en el músculo esquelético. Los efectos finales más importantes, no los únicos, de la insulina en el tejido son:

- Aumento en el transporte de glucosa al interior del citoplasma.
- Síntesis de glucógeno.
- Oxidación de glucosa hasta piruvato.
- Fosforilación de la glucosa.
- Activación e inactivación de genes que codifican y dirigen la síntesis de enzimas clave en el metabolismo de la glucosa.

A continuación se describen en forma breve estos eventos, así como algunas alteraciones encontradas en la resistencia a la insulina en el tejido muscular asociadas a la diabetes mellitus tipo 2.

Transporte de glucosa.

En el proceso de captación muscular de glucosa, la insulina estimula el traslado de las moléculas de transportadores de glucosa GLUT-4, asociados a la membrana, desde las vesículas intracelulares hasta la superficie de la célula. El tráfico de las vesículas membranosas que contienen a los GLUT-4 desde un reservorio citoplasmático, la fusión de estas vesículas con la membrana celular externa y la actividad del GLUT-4 en el transporte de glucosa están regulados por la insulina. En individuos con diabetes tipo 2, tanto con peso normal como en obesos, se observan *in vitro* una importante reducción en el transporte de glucosa al

interior de la célula muscular, en presencia de concentraciones tanto fisiológicas como farmacológicas de insulina,^[43] esto debido a que hay una alteración en la localización sub-celular de GLUT-4 en el tejido muscular de estos individuos, con mayor concentración en los compartimentos citoplasmáticos y menor expresión en la membrana celular externa; con ello, el transporte de glucosa mediado por insulina está reducido por lo menos 50 % en estas condiciones. La cantidad total de GLUT-4 no está disminuida en el músculo de individuos con diabetes tipo 2,^[44] por lo que el defecto de transporte de glucosa es atribuible a una distribución anormal de GLUT-4 por su deficiente tráfico intracelular.^[45]

Defectos en la síntesis de glucógeno.

La resistencia a la insulina de la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a una reducción en la síntesis de glucógeno muscular.^[46] Esto se ve desde las etapas más tempranas de la resistencia a la insulina asociada a diabetes, es decir, en familiares en primer grado de pacientes diabéticos y en sujetos que pertenecen a grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes. En cada caso, el defecto se asocia a una reducción en la actividad de la glucógeno sintetasa.^[47] En el tejido muscular de sujetos con resistencia a la insulina la reducción de la actividad de la glucógeno sintetasa se correlaciona significativamente con una menor cantidad de glucógeno medido por biopsia.^[48] La disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa parece ser consecuencia de anomalías en los sistemas que activan esta enzima. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto la proteína cinasa dependiente de AMPc como la fosfatasa de la glucógeno sintetasa están disminuidas^[49] y ambos defectos se correlacionan con la actividad reducida de la glucógeno sintetasa.

Oxidación de glucosa y ácidos grasos.

-
- ⁴³ Andreasson K, Galuska D- Decreased insulin stimulated 3-O-methylglucose transport in vitro incubated muscles strips from type 2 diabetic subject. *Acta Physiology Scand* 1991; 142:255-260.
- ⁴⁴ Handberg A, Vaag A. Expression of insulin regulate glucose transporters in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetología* 1990; 33:625-627.
- ⁴⁵ Zierath JR, He L. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT-4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetología* 1996; 39:1180-1089.
- ⁴⁶ Shulman GI, Rothman DI. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non insulin dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *New Englnd Journal Medicine* 1990; 322:223-228.
- ⁴⁷ Vaag A, Henriksen J.E. Decreased insulin activation of glycogen syntetase in skeletal muscle in young non obese Caucasian first degree relatives of patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Journal Clinic Investigation* 1992; 89:782-788.
- ⁴⁸ Bogardus C, Lillioja S, Stone K, Mott D. Correlation between muscle glycogen synthetase activity and in vivo insulin action in man. *J Clinic Invest* 1984;73:1185-1190
- ⁴⁹ Kida Y, Nyomba BL, Mott DM. Defective insulin response of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase in insulin resistant humans. *J Clin Invest* 1991;87:673-679

Un aumento en la oxidación de los ácidos grasos produce una disminución en la oxidación de la glucosa.^[50] Esto se debe al incremento en la producción de acetil-CoA por una mayor β -oxidación de los ácidos grasos. La acumulación de la acetil-CoA inhibe la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), que convierte al piruvato en acetil-CoA, deteniendo así el flujo oxidativo de la glucólisis. Además, la conversión de acetil-CoA en citrato conduce a la acumulación de este metabolito que inhibe la actividad de la glucocinasa, enzima que fosforila a la glucosa. Estos mecanismos, descritos originalmente en modelos animales ocurren también en humanos, en quienes la elevación experimental de ácidos grasos en el plasma producen un aumento en la oxidación de lípidos que se asocia, efectivamente, a una reducción de la PDH y de la oxidación de la glucosa en el músculo.^[51] Sin embargo, la elevación experimental de la concentración de ácidos grasos que causa resistencia a la insulina se acompaña de una reducción proporcionalmente mayor de la síntesis de glucógeno que la oxidación de la glucosa. Este patrón es semejante al observado en la resistencia a la insulina asociada a la diabetes tipo 2.

Fosforilación de glucosa.

En sujetos normales, la infusión intravenosa de ácidos grasos produce una disminución en la captación de la glucosa mediada por la insulina, este efecto es discreto al principio y mayor a partir de la 2ª o 3ª horas de iniciada la infusión.^[52] Un ácido graso de cadena larga libre luego de ser captado por la célula muscular se incorpora al citoplasma y se une a una molécula de acetil-CoA, formando así una acil-CoA de cadena larga. Existe una correlación inversa significativa entre la utilización muscular de glucosa mediada por insulina y la cantidad de acil-CoA de cadena larga medida en biopsias musculares.^[53] Esta resistencia a la insulina se asocia a una reducción de la glucosa-6-fosfato muscular; lo que sugiere que se debe, al menos en parte, a un defecto en el transporte o en la fosforilación de la glucosa. Se ha observado que la elevación de la acil-CoA de cadena larga intracelular puede inhibir las actividades de la hexocinasa.^[54]

⁵⁰ Randle PJ, Garland PB. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1:7285-7289.

⁵¹ Kelley DE, Mokan M. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *Journal Clinic Investigation* 1993; 92:93-98.

⁵² Boden G, Chen X. Effects of 48 hours fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 1995; 44:1239-1242.

⁵³ Ellis BA, Poynter A. Long chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *American Journal Physiology* 2000; 279:554-560.

⁵⁴ Thompson AL, Cooney GL. Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid induced insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49:1761-1765.

CAPÍTULO XVI

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

Prevalencia.

En las últimas cinco décadas se ha observado en México un aumento progresivo de la prevalencia de la diabetes mellitus y en la tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad. Las complicaciones crónicas de la diabetes también ocupan un lugar importante y creciente entre las causas de atención médica.

En México, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de ceguera en adultos, de amputaciones no debidas a traumatismos y de insuficiencia renal crónica terminal. Los costos por hospitalización y los gastos para el mantenimiento de programas de diálisis peritoneal ambulatoria consumen una proporción muy importante del presupuesto para salud en las instituciones de seguridad social del país.^[1]

En los últimos 40 años se ha observado en México una disminución en la mortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en la prevalencia y mortalidad por enfermedades crónicas y/o degenerativas, como parte del proceso de transición epidemiológica. El aumento de la prevalencia de diabetes ha sido paralelo a cambios en el patrón migratorio, en el estilo de vida y en la distribución por edades de la población mexicana. La proporción de habitantes en el medio rural y en urbano se ha invertido en México en los últimos 40 años. En la década de 1990 a 2000, la población urbana fue del 70 % del total de la población, mientras que en la década de 1950 a 1960 era solamente del 30 % de la población.^[2]

El crecimiento anual de la población entre 20 y 30 años de edad ha sido del 2 % en los últimos 50 años, mientras que la tasa de crecimiento de la población menor de un año de edad ha disminuido desde 1994.^[3] Puesto que el 51 % de la población tiene menos de 20 años de edad y la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad, se puede prever un aumento en la cantidad total de individuos con diabetes en México, a menos de que se tomen medidas de prevención.

¹ Ríos Torres JM. Epidemiología de la diabetes en México. Diabetes Actualidades Terapéuticas. 2005 Tomo I Pag. 13-14.

² Rull JA, Gómez Pérez F, Ríos JM. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. New Horizons in Diabetes mellitus and Cardiovascular Diseases. Schwartz CJ, Born GVR Eds. Londres, Current Science Ltd 1995; 64-74.

³ López Villa JC. La transición epidemiológica : los nuevos perfiles de México. Ciencia Médica 1994; 1:11-17.

A continuación se citan algunos datos epidemiológicos de la diabetes mellitus, principalmente en México:^{[4][5]}

- La diabetes afecta actualmente a más de 246 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 380 millones en el año 2025.
- La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo.
- La población en México de personas con diabetes fluctúa entre 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional 10.7 % en personas entre 20 y 69 años). De este gran total, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. (aproximadamente el 23 % de los individuos afectados por la diabetes ignora su padecimiento).
- En la frontera entre México y Estados Unidos, la prevalencia de diabetes es del 15 %.
- 90 % de las personas que padecen diabetes presentan el tipo 2 de la enfermedad.
- México ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo.
- 13 de cada 100 muertes en México son provocadas por la diabetes.
- El grupo de edad con más muertes por diabetes se ubica entre los 40 y 55 años.
- En personas entre 40 y 59 años, 1 de cada 4 muertes se debe a complicaciones de la diabetes.
- En el año 2004, murieron 15,000 personas más que en el año 2000 a consecuencia de las complicaciones de la diabetes (como reflejo de los problemas ocasionados por el envejecimiento de la población y la falta de diagnóstico oportuno).
- Actualmente 1 de cada 3 muertes en México reporta diabetes como causa secundaria.
- La diabetes es una de las pocas enfermedades que afecta más a mujeres que a hombres. En promedio, los hombres con diabetes mueren a una edad más temprana que las mujeres (67 vs. 70 años

⁴ Arredondo A. / Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 27: 104-109. 2004

⁵ Atlas de la Diabetes. Federación Internacional de Diabetes. (www.eatlas.idf.org) (consultado diciembre 2007)

respectivamente) y sólo el 20 % de los hombres que han desarrollado esta enfermedad viven más de 75 años contra el 26 % en el caso de las mujeres.

- En el año 2004 se produjeron más de 50 mil muertes en México a consecuencia de enfermedades isquémicas del corazón. Esta cifra representa un poco más del 10 % del total de muertes en el país, lo que ubica a las cardiopatías como la segunda causa de muerte en México, sólo por debajo de la diabetes mellitus.
- El Instituto Nacional de Salud Pública de nuestro país estima que el gasto anual por diabetes es de 317 millones de dólares (38 millones de dólares en la Secretaría de Salud, 103 millones de dólares en IMSS e ISSSTE).
- En el ISSSTE durante el año 2004 la diabetes fue la quinta causa de estancia hospitalaria.
- En el año 2004, el IMSS destino 15,000 pesos para la atención de cada uno de sus derechohabientes con diabetes.
- En México, la diabetes es la primera causa de ceguera adquirida en edad productiva; también es la primera causa de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y de insuficiencia renal crónica.
- De cada 100 personas con diabetes, 14 presentan nefropatías, 10 presentan neuropatías, 10 pie diabético y 5 ceguera.
- Los pacientes con diabetes tienen tres veces más riesgo de cardiopatías o enfermedad cerebrovascular y además, presentan trastornos depresivos y cambios de personalidad.
- Se estima que en los próximos años, México ocupará el séptimo lugar en prevalencia de diabetes a nivel mundial (casi 12 millones de mexicanos).
- México se encuentra en 2° lugar de obesidad en el mundo (30 % prevalencia), estamos sólo después de Estados Unidos, y se estima que en los próximos años, la obesidad en la población será del 65 %
- Dos de cada tres mexicanos tienen sobrepeso u obesidad (prevalencia alrededor del 70 %). De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000): en el norte 66 %, centro 63.3 %, sur 58.4 % y Distrito Federal 62.7 %.

- En una persona con diabetes, la obesidad disminuye hasta 8 años la esperanza de vida.
- La obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar diabetes mellitus, enfermedades del corazón, hipertensión arterial y dislipidemias.
- Cada kilogramo de exceso de peso en la población, aumenta 5 % la prevalencia de la diabetes.
- Los niños y adolescentes con sobrepeso tienen 70 % de probabilidades de mantenerse obesos en su edad adulta.
- En la actualidad, los niños realizan 70 % menos actividad física que hace 30 años.
- La prevalencia del sedentarismo en México es del 60 % al 80 %

Mortalidad.

Entre 1950 y 1990, la tasa de mortalidad atribuible a la diabetes creció de 5 a 31 casos por cada cien mil habitantes, es decir, aumentó seis veces a lo largo de cuatro décadas. Las tasas de mortalidad por diabetes han continuado creciendo de manera que en 1996 ésta fue de 37.4 casos por cada 100,000 habitantes.^[6]

La diabetes como causa de mortalidad general en México, ha escalado posiciones, desde el número 28 en 1928, al cuarto lugar en la década de los noventa; de hecho, en 1997 la Secretaría de Salud, en su capítulo de mortalidad, consideraba a la diabetes mellitus como la tercera causa de muerte (36,987 defunciones) y pasó a ser el primer lugar como causa de muerte en mujeres y segundo lugar en hombres en el año 2002. Si además tenemos en cuenta que la diabetes es la causa subyacente de una enorme proporción de muertes registradas en las actas de defunción como debidas directamente a enfermedad isquémica miocárdica, es evidente que la diabetes es la primera causa de muerte en México.

La tasa de mortalidad es más elevada en el D.F., Jalisco y los estados del norte, que en el resto del país, lo que coincide con el hecho de que en estos estados se encuentran las ciudades con mayor número de habitantes, de crecimiento más rápido y con mayores áreas de urbanización reciente que están recibiendo a las poblaciones que emigran del medio rural.^[7]

⁶ Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. Mortalidad 1996. Subsecretaría de coordinación y desarrollo, Secretaría de Salud. México 1997.

⁷ Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación: Breviario Estadístico Sectorial (boletín de información estadística no. 11 1991). Subsecretaría de coordinación y desarrollo, Secretaría de Salud, México 1992.

Desde 1980, la diabetes es la primera causa de muerte en la población cubierta por el sistema de seguridad social en México. En un análisis de tendencia secular de la mortalidad por diabetes a nivel nacional en el IMSS, Velázquez-Robles y colaboradores observaron una tendencia ascendente y lineal en dicha tasa de mortalidad por diabetes.^[8] Entre 1976 y 1984 la tasa de mortalidad por diabetes en pacientes hospitalizados en el IMSS se triplicó.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica y hasta hoy incurable, y que, como se observa, su incidencia va en aumento; por ello, hoy en día se habla de que la mejor forma de actuar sobre este problema que aqueja a la humanidad es la prevención; es decir actuar en los factores de riesgo o predisponentes para efecto de prevenir o retrasar la aparición de este problema.

⁸ Vázquez RM, Escobedo de Peña J. Análisis de la mortalidad por diabetes en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1979-1987). Rev Med IMSS 1990;28:157-70

CAPÍTULO XVII

FACTORES DE RIESGO EN DIABETES MELLITUS

Entendemos por factor de riesgo al término moderno que combina un concepto clásico de causa directa de enfermedad con conceptos más recientes de probabilidad, predicción y pronóstico. Los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 se clasifican en:

- Modificables
- No modificables

De los anteriores, los que más preocupan a los profesionales de salud y a la población en general, son los factores de riesgo modificables ya que si se logra incidir en ellos, ya sea por cambios de estilo de vida o por intervenciones farmacológicas, se puede disminuir la probabilidad de que la enfermedad se manifieste o bien, retarde su aparición y se modifique la evolución desfavorable hacia las complicaciones micro y macrovasculares.

Se sugiere especial atención en cualquiera de los factores de riesgo mencionados, pues son los indicios del desarrollo de la enfermedad a futuro, y por lo tanto hay que hacer escrutinios de manera regular. En relación a ello, la Asociación Americana de Diabetes recomienda la prueba de determinación de glucosa plasmática en ayuno como prueba de tamizaje o escrutinio porque:

- Un gran número de individuos diabéticos son asintomáticos y desconocen que tienen la enfermedad.
- Estudios epidemiológicos sugieren que la diabetes mellitus tipo 2 puede presentarse aproximadamente 10 años antes de que se realice el diagnóstico.
- Aproximadamente el 50 % de los pacientes diabéticos presentan alguna complicación al momento de que se les realiza el diagnóstico
- El tratamiento oportuno del paciente con diabetes mellitus tipo 2 puede alterar favorablemente la historia natural de la enfermedad.

Por todo ello, la ADA recomienda que se realice cada 3 años el tamizaje a todo individuo mayor de 45 años de edad; pero si ese individuo presenta factores de riesgo, habrá que auto-monitorear los niveles de glucosa

plasmática periódicamente aún cuando sean menores de 45 años.^[1] En áreas rurales, ésta enfermedad actualmente no cuenta con un registro completo, por lo que se debe atender con mayor cuidado para su identificación y futuro control.

La población mexicana tiene más tendencia a desarrollar diabetes tipo 2, por ejemplo, se ha observado que en la población de origen mexicano que ha emigrado a Estados Unidos de América, presenta una mayor incidencia de diabetes mellitus en comparación con la población anglosajona de ese país. Se estima que los México-Americanos tienen tres veces más riesgo de padecer diabetes tipo 2.^[2] Idealmente se deberá hacer una prueba de glucosa en ayuno; si el paciente no está en estas condiciones para ello, deberá hacerse una prueba casual o glucemia capilar.

Si el paciente presenta factores de riesgo, este es el mejor momento para hacerle recomendaciones que pueden prevenir el desarrollo de diabetes y sus complicaciones. En la tabla 6 se citan los principales factores de riesgo:

Tabla 6: Factores de riesgo para la diabetes mellitus

| Factores de Riesgo para la Diabetes Mellitus |
|--|
| Factores no Modificables |
| Ascendencia hispánica Edad \geq 45 años Antecedentes de diabetes mellitus en familiar de primer grado Antecedentes de haber tenido un hijo con peso \geq a 4 Kg. |
| Factores Modificables |
| Obesidad Sobrepeso Sedentarismo Tabaquismo Manejo inadecuado de estrés Hábitos inadecuados de alimentación Estilo de vida contrario a la salud IMC \geq 27 Kg/m ² en hombres y 25 Kg/m ² en mujeres Índice cintura-cadera 0.9 en hombres y 0.8 en mujeres Presión arterial con cifras \geq 130/85 mm de Hg. Triacilgliceroles \geq 150 mg/dl HDL de colesterol \leq 40 mg/dl en hombres y \leq 50 en mujeres mg/dl Síndrome de ovario poliquístico |

(fuente: Alpízar Salazar M. Guía para el manejo integral del paciente diabético)

¹ Harrison's Principles of Internal Medicine sixteenth Edition 2005 McGraw-Hill New York. Cap. 32 pág.1492

² Alpízar Salazar Melchor. Guía para el manejo integral del paciente diabético. Pag. 30-33

CAPÍTULO XVIII

MECANISMOS DE DAÑO CELULAR

La hiperglucemia característica de la diabetes se asocia a complicaciones las cuales han sido clasificadas como complicaciones agudas (corto plazo) y complicaciones crónicas (largo plazo).^[1] Sin lugar a dudas, la hiperglicemia crónica es un factor etiológico importante para el desarrollo de las complicaciones de la diabetes mellitus, sin embargo, los mecanismos del daño celular y la disfunción de órganos aún no se conocen por completo. Existen cuatro teorías en relación a los posibles mecanismos de daño celular:^[2]

Glicosilación no enzimática de proteínas:^[3]

Esta teoría sostiene que el incremento en las concentraciones plasmáticas de glucosa favorece la formación de productos de glicosilación avanzada (AGE'S) por la vía de glicosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares, y estos productos (AGE'S) aceleran la aterosclerosis, la disfunción renal, reducen la síntesis de óxido nítrico.

Desde el punto de vista químico, la glicosilación se define como la reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, (particularmente lisina, arginina e histidina), con el grupo carbonilo de carbohidratos reductores (glucosa, fructosa, triosas y sus correspondientes derivados fosforilados).

A través de este proceso ocurren tres etapas:

- Inicialmente, se origina en horas la asociación reversible del carbohidrato con las proteínas formando un compuesto denominado base de Schiff (reacción entre el grupo amino de la lisina con el grupo carbonilo de la glucosa).

¹ Manual de entrenamiento Laboratorios Silanes, S.A. Capítulo complicaciones de la diabetes mellitus.

² Harrison's Principles of Internal Medicine sixteenth Edition 2005 McGraw-Hill New York. Cap. 32 pág.2155

³ Méndez JD. Productos de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Gaceta Medica Mexicana 2003,139:49-54

- La estructura de éste, se reordena en días hacia una forma más estable denominada producto de Amadori (cetoamina o “fructosamina”).
- Este producto, posteriormente, experimenta una serie de complejas transformaciones (rearreglos moleculares, que incluyen reacciones de deshidratación, condensación, oxidación, y ciclación) procesos que perduran semanas o meses, y que conducen a la formación de compuestos habitualmente coloreados y/o fluorescentes.

En condiciones fisiológicas, el surgimiento de estos compuestos está determinado por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de la proteína a los mismos. En proteínas de recambio rápido, el proceso de glicosilación no enzimática no supera, usualmente, las etapas iniciales, mientras que en proteínas de vida media larga consiguen formar los productos de glicosilación avanzada (AGEs).

La glicosilación no enzimática de las proteínas denominada reacción de Maillard, y recientemente, glicación (por no requerir mediación de enzimas) y su relación con la diabetes mellitus, ha sido objeto de múltiples investigaciones. Esta reacción fue descubierta por el químico francés Louis-Camille Maillard en 1912 estudiando la pérdida de lisina (aminoácido esencial), en los alimentos conservados cuando éstos eran ricos en proteínas y en glúcidos. Sin embargo, esta reacción no atrajo la atención de médicos ni de investigadores clínicos sino hasta la década de los setentas. Su relevancia fisiológica se puso de manifiesto a partir del descubrimiento de moléculas de hemoglobina glicosiladas en la sangre de sujetos sanos y del aumento en su concentración en individuos que padecen diabetes.^[4]

Precisamente, la "hemoglobina glicosilada" que es un índice de calidad de control glicémico, es un producto Amadori de glucosa y hemoglobina. En proteínas de larga vida, y en el curso de meses y años, el producto Amadori se reordena para formar compuestos de cetoaldehído que son mucho más estables (irreversibles). Se forman así los "AGE'S", que son proteínas que sufren una serie de cambios a consecuencia de los siguientes procesos:

- Formación de puentes anormales entre péptidos.
- Alteración de la estructura secundaria y terciaria.
- Alteraciones funcionales.

⁴ Díaz-Grávalos G.J., Palmiro-Fernández G., Casado Górriz I., Arandia-García M., Portuburu M.M., Vázquez-Fernández L. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico de diabetes mellitus en el área rural de Ourense, España. Revista Española de Salud Pública. 80: 1: 67-75. 2006.

Entre las alteraciones funcionales de las proteínas se destaca el cambio en la permeabilidad de las membranas basales, fenómeno muy importante en la génesis de retinopatía y nefropatía diabéticas. La glicosilación del colágeno hace que ligamentos, cápsulas y aponeurosis pierdan elasticidad. En este punto, cabe recordar que, especialmente en condiciones de hiperglicemia, la glucosa puede también sufrir un proceso de "auto-oxidación" intracelular en presencia de un metal de transición, generando radicales libres (superóxido) y cetoaldehídos. El mismo cetoaldehído actúa como propagador en la transformación de producto Amadori en AGE'S. De este modo, la auto-oxidación de la glucosa acelera aún más la glicosilación no enzimática de proteínas.

Aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa (vía de los polioles):^[5]

La aldosa reductasa, es una enzima que cataliza la reducción de hexosas, como la glucosa, a sorbitol. Esta enzima está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y nervio periférico (axones y células de Schwann). Cada vez que hay hiperglicemia, la aldosa reductasa transforma la glucosa en sorbitol, y este último es metabolizado a fructosa a través de la enzima sorbitol deshidrogenasa. En este proceso ocurren cuatro fenómenos:

- Producción de sorbitol.
- Producción de fructosa.
- Disminución del NADPH.
- Aumento del NADH.

El sorbitol mismo aumenta la presión osmótica intracelular, y daña a los tejidos por edema celular. Pero también, particularmente en las fibras nerviosas, el aumento del sorbitol bloquea el contra-transportador $\text{Na}^+/\text{mioinositol}$, haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una disminución de la concentración de diacilglicerol (DAG). En el nervio, la disminución del diacilglicerol frena la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ , causando mayor edema axonal. La disminución del diacilglicerol ocurre exclusivamente en la neuropatía, pero no en la retinopatía ni en la nefropatía diabética, donde el diacilglicerol en realidad aumenta. El aumento de la fructosa causa fructosilación de las proteínas, un fenómeno muy similar a la glicosilación. El consumo de NADPH favorece por un lado el estrés oxidativo, al disminuir el cociente glutatión reducido/oxidado. El aumento de la actividad de la ciclooxigenasa, también favorece la

⁵ Gabbay KH. Hyperglycaemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. Annual review Medicine 1975;26:521-536

producción de prostaglandinas, particularmente la PGE2, sumándose a uno de los efectos de la activación de la b2 protein cinasa C. La baja del NADPH también aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la b2 proteín cinasa C. Finalmente, el aumento del NADH favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en la retinopatía y en la nefropatía, pero no en la neuropatía, como se mencionó anteriormente. El aumento del DAG también activa a la b2 proteín cinasa C.

Aumento de la concentración de diacilglicerol y la actividad de la b2-protein cinasa C:^[6]

Este mecanismo ocurre en la retinopatía y la nefropatía, pero, como se ha mencionado no es válido para lo que sucede en la neuropatía, ya que en este último caso el DAG está disminuido.

La protein cinasa C es miembro de una familia de enzimas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares. La isoforma b2 proteín cinasa C aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón, cuando éstas son expuestas a la hiperglicemia. Esta activación de la b2 proteín cinasa C ocurre porque la hiperglicemia produce un aumento en la síntesis “*de novo*” de diacilglicerol (DAG), que es un potente estimulador de esta enzima. Este aumento en la síntesis de diacilglicerol a partir de hiperglicemia ocurre gracias a una activación en la vía de las pentosas, y a una mayor oferta de dihidroxiacetofosfato (DHAP).

La b2 proteín cinasa C, a su vez, activa a la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II en el músculo liso vascular. Precisamente, los cambios en la permeabilidad endotelial y en la respuesta vasoconstrictora a la Angiotensina II son muy importantes en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabéticas.

Aumento del flujo de la vía de hexosamina:^[7]

Esta vía se encarga de metabolizar una pequeña cantidad de glucosa que ingresa a la célula. La glucosa ingresa a glicolisis llegando a fructosa-6-fosfato. Parte de esta última ingresa a la vía de la hexosamina y es convertida a uridin difosfato N-acetilglucosamina (UDP glicosamina), que se adhiere a los residuos serina y treonina de los factores de transcripción, resultando en cambios patológicos de la expresión génica.^[8]

⁶ Koya D, King GL. Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes 1998;47(6):859-866

⁷ Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediantin glucose induced desensibilization of glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in induction of insulin resistance. Journal Biol Chem 1991;1266(8):4706-4712

⁸ Brownlee M., Pathobiology of diabetic complications A unifying mechanism diabetes 2005;54:1615-1625

CAPÍTULO XIX

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Resulta interesante recordar que, hasta el año 1921, los diabéticos que hoy llamamos de tipo 1 morían de cetoacidosis a las pocas horas del diagnóstico, aunque unos pocos sobrevivían un poco más con desnutrición y debilidad progresivas, hasta morir 1 ó 2 años después. Por otro lado, en esos años la expectativa de vida al nacer de gran parte de la población mundial era de poco más de 40 años, de modo que muy pocas personas llegaban a tener lo que hoy llamamos diabetes tipo 2, enfermedad que comienza habitualmente después de esa edad.

La emergencia de las "complicaciones crónicas" de la diabetes, que antes de 1940 no se conocían, simplemente porque los diabéticos no vivían el tiempo suficiente para desarrollarlas. Estas complicaciones crónicas, que comenzaron a conocerse 20 años después del descubrimiento de la insulina, emergieron como una "nueva" amenaza para la calidad de vida de los diabéticos, y constituyen hoy día problemas mayores de salud pública a nivel mundial.

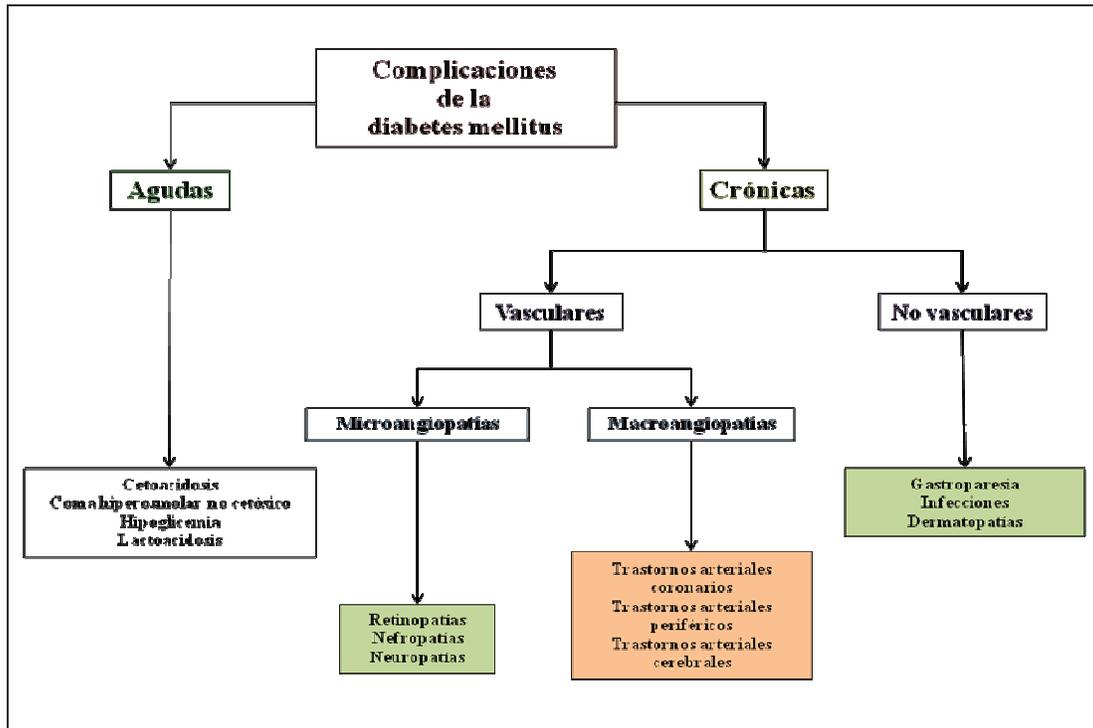
Entre las décadas de 1940 y 1970, se sabía que las complicaciones crónicas existían, y que aparecían varios años después del diagnóstico de la diabetes. Inicialmente, los médicos las consideraron con criterio algo fatalista, como parte de la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, en la década de los años 70's comenzaron a aparecer diversos estudios retrospectivos que correlacionaban la severidad de las complicaciones, con la mala calidad del control glicémico de los diabéticos. Finalmente, en 1993 quedó demostrado que el control estricto de la glicemia en diabéticos era capaz de reducir drásticamente la aparición de complicaciones crónicas.

Las complicaciones de la diabetes mellitus pueden clasificarse como agudas (a corto plazo) y crónicas (a largo plazo), y pueden afectar a diversos órganos y tejidos del cuerpo humano.

Las complicaciones crónicas pueden ser divididas en complicaciones vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus se subdividen en complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. El riesgo de presentarse las complicaciones crónicas se incrementa en función de la duración de la hiperglicemia. Estas complicaciones habitualmente se presentan durante la segunda década del padecimiento, sin embargo, dado que el la diabetes mellitus tipo 2 cursa con periodos

prolongados de hiperglicemia y en muchos casos los pacientes son asintomáticos, por lo general, las complicaciones se presentan al momento del diagnóstico de la enfermedad.^[1]

Figura 23: Complicaciones de la diabetes mellitus



(fuente: Harrison's Principles of Internal Medicine)

A continuación se enumeran las complicaciones de la diabetes mellitus sin importar la gravedad o su frecuencia:

¹ Harrison's Principles of Internal Medicine sixteenth Edition 2005 McGraw-Hill New York. Cap. 32 pág.2162

a) Complicaciones agudas.

Hipoglicemia.

El nivel de glicemia que se considera diagnóstico es motivo de controversias; para algunos investigadores, los valores aceptados son de 40 mg/dl para mujeres y 45 mg/dl para varones; otros, proponen valores de 50 mg/dl para ambos sexos incluso en ausencia de síntomas.^[2]

La insulina frena la producción hepática de glucosa y aumenta la utilización de la glucosa por parte de los tejidos periféricos (fundamentalmente el músculo), por todo ello, la secreción de insulina baja las cifras de glucemia. Cuando por cualquier mecanismo aparece hipoglucemia se aumenta la producción de una serie de hormonas de contrarregulación, tales como: glucagón y epinefrina. Estas hormonas producirían un aumento en la glucogenólisis de forma que intentarían elevar las cifras de glucemia hasta niveles normales. La hormona de crecimiento y el cortisol serían otras hormonas de contrarregulación que vendrían en una segunda fase evolutiva, una vez pasada la fase más aguda. Aunque las catecolaminas son hormonas muy importantes en el proceso de contrarregulación de la hipoglucemia, no juegan un papel fundamental en caso de secreción adecuada de glucagón.^[3] En caso de déficit en la producción de glucagón, como sería el caso de diabéticos de larga evolución o sujetos que han sido sometidos a pancreatomecías totales, es cuando las catecolaminas tomarían el papel principal como hormonas contrarreguladoras. En sujetos con una diabetes de muy larga evolución, incluso la producción de catecolaminas estaría afectada, por lo que los mecanismos compensadores de la hipoglucemia estarían deteriorados.

Es interesante recordar al respecto que estos mecanismos descritos podrían alterarse con la administración de beta-bloqueadores no selectivos, tales como el propanolol. La hipoglucemia puede ser consecuencia de ejercicio físico no habitual o sobreesfuerzo, sobredosis de insulina, cambio en el lugar habitual de inyección, ingesta insuficiente de hidratos de carbono, diarreas, y vómitos entre otros. Los signos y síntomas pueden ser de dos tipos:^[4]

- Síntomas adrenérgicos:
(sudoración, temblores, palpitaciones, nerviosismo, mareos, y algunas ocasiones hambre) que son atribuibles a una mayor actividad a un incremento de la actividad simpática.

² Field JD. Hypoglycemia, definition, clinical presentations, classification and laboratory test. Clin Endocrinol Metab 1989;18:27

³ Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counter-regulatory hormone release. Diabetes 1988;37:901

⁴ Berkow R, Andrew J. Fletcher. The Merck Index of diagnosis and therapy. Sixteenth Edition. Merck Research Laboratories, Rahway, N.J. Pag. 1126-1130

- Manifestaciones del SNC:
(confusión, conducta inapropiada, disturbios visuales, estupor, coma y ataques.)

Es muy importante que los individuos diabéticos reconozcan estos signos y síntomas para atender rápidamente esta situación y evitar complicaciones mayores.

Cetoacidosis.

Las anormalidades metabólicas que precipitan la cetoacidosis metabólica son multifactoriales. En esta situación se produce un catabolismo aumentado en diversos órganos (hígado, tejido adiposo, y músculo); en general en estos tejidos se produce un descenso en las reservas de glucógeno, hidrólisis de los triacilgliceroles (en el tejido adiposo), y una movilización de los aminoácidos (provenientes del músculo). La energía obtenida de estos tejidos es utilizada por el hígado para la gluconeogénesis y la producción de cuerpos cetónicos, procesos que definen este cuadro.

Las dos situaciones que pueden precipitar la cetoacidosis diabética son por déficit absoluto de insulina, o bien, déficit relativo de insulina derivado del exceso de producción de hormonas de contrarregulación. Al final lo que realmente ocurre es un déficit de insulina junto a un exceso de glucagón en sangre. El elevado cociente entre glucagón/Insulina produce una alteración del metabolismo de la glucosa en el hígado, produciendo clínicamente hiperglucemia por estimulación de la vía de la gluconeogénesis. Junto a la hiperglucemia hay una marcada sobreproducción de acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona. Así pues, el déficit absoluto o relativo de insulina junto a un exceso en las hormonas de contrarregulación (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento y hormonas tiroideas) son los responsables de las alteraciones bioquímicas que incrementan la producción de cuerpos cetónicos en la cetoacidosis diabética⁵ (en forma resumida, el déficit de insulina produce una elevación de los ácidos grasos liberados del tejido adiposo, los cuales en el hígado son oxidados hasta acetyl-CoA; cuando la tasa de producción de acetyl-CoA se eleva se satura la capacidad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, por lo que en esta situación el acetyl-CoA pasa a producir cuerpos cetónicos).

Coma hiperosmolar no cetósico (CHNS).

Denominado de manera coloquial “como diabético”, también provoca una elevación patológica de la osmolaridad sérica. Esto es resultado de niveles de glucosa sanguínea por encima de 250 mg/dl, llegando en casos extremos a registrarse más de 1,000 mg/dl.

⁵ Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *New England Medicine* 1989;309:159

Mientras que la cetoacidosis suele evolucionar rápidamente, el coma hiperosmolar evoluciona en cuestión de días, se presenta en ancianos con DM2 y no presenta cetosis. En ésta, es frecuente la gravedad, la presencia de deshidratación severa y alteraciones electrolíticas, el riesgo de coma, convulsiones, insuficiencia renal aguda, choque hipovolémico, falla orgánica múltiple y muerte.

El coma hiperosmolar (CH) es la manifestación más severa de la diabetes tipo 1, caracterizado por el déficit relativo de insulina y resistencia a la insulina, que origina una hiperglucemia importante, diuresis osmótica, deshidratación y una situación de hiperosmolaridad secundaria. Es una situación que puede darse también en la diabetes tipo 1 cuando hay cantidad suficiente de insulina para evitar la cetosis pero no para controlar la glucemia. La glucosa permanece un largo periodo de tiempo en el espacio extracelular produciendo por efecto osmótico el paso de agua desde el compartimento intracelular. La glucosa, el agua y las sales son filtradas por el glomérulo, pero la reabsorción tubular de glucosa tiene un límite en aproximadamente 200 mg /min, por lo que el exceso de glucosa en el túbulo produce una diuresis osmótica que lleva a una pérdida excesiva de agua junto a sales minerales. De esta forma se establece un círculo vicioso de deshidratación celular junto a diuresis osmótica, la cual sólo puede ser corregida con un aporte adecuado de fluidos. Con un aporte insuficiente de fluidos, se desarrolla un cuadro de hipovolemia e hiperosmolaridad, que llevaría a un aumento en la resistencia periférica a la insulina y más hiperglucemia secundaria.

Lactoacidosis.

El ácido láctico es un producto terminal del metabolismo anaeróbico de la glucosa y se obtiene por reducción del ácido pirúvico en una reacción catalizada donde interviene la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que pasa de su forma reducida a la forma oxidada.^[6]

En condiciones normales, los niveles séricos alcanzan las 2 mEq/L o menos, pero el ejercicio puede elevarlo hasta 4 mEq/L. La mayor parte del lactato se elimina de forma muy eficaz por el hígado y se utiliza en la gluconeogénesis o para la obtención de energía. Cuando se producen incrementos considerables de las cifras de lactato sérico con disminución del metabolismo de conversión de lactato a piruvato se instala un cuadro de acidosis metabólica a menudo grave que puede llevar al paciente a la muerte.^[7]

Clínicamente, predominan los síntomas propios de la enfermedad base aunque se ha señalado la existencia de síntomas que preceden al cuadro de acidosis, como náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, sed, dolor epigástrico;

⁶ Marino PL. Medicina crítica y terapia intensiva. Editorial panamericana. 1993;430-441. Buenos Aires, Argentina

⁷ Garber Alan J. Diabetes mellitus. En: Stein HH medicina interna. 3 edición, Ed. Salvat. Barcelona, España 1992:2224-2252

posteriormente aparece pérdida de conciencia que puede ser progresiva hasta llegar al coma, acompañando a síntomas de deshidratación, hipotensión arterial que puede llegar al shock.

b) Complicaciones crónicas vasculares.

Microangiopatías.

Retinopatía.

La retinopatía es el principal trastorno de la visión relacionado con la diabetes; se debe a una extravasación de líquido en la zona macular de la retina con la consecuente alteración de la visión. Cerca del 2% de estos pacientes cursan con ceguera, mientras que el 10 % presenta una alteración severa de la visión, esto por lo general 15 años después de haber sido diagnosticado este padecimiento.^[8]

La causa exacta de la microangiopatía es desconocida, sin embargo, lo que se acepta como el mecanismo más probable es lo siguiente: La hiperglicemia produce alteraciones intracelulares que llevan, como resultado, a un aumento en las concentraciones de sorbitol. Esto produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retinales, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hemoretinal. La pérdida de los pericitos producirá a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

- Alteración de la barrera hemoretininal, filtración al espacio extravascular, edema retinal, exudados lipídicos o céreos formados por lipoproteínas.
- Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de los capilares retinales, activación de la coagulación en los microaneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar.

Lo anterior será responsable de la producción de isquemia retinal con el consecuente desarrollo de manchas algodonosas (que corresponden a infartos de la capa de fibras nerviosas), neovascularización, hemorragias, y el último término, complicaciones tales como el desprendimiento de la retina tradicional, glaucoma y finalmente la ceguera. El crecimiento de nuevos vasos tanto a nivel retina como en el iris, se producirá debido a la liberación por parte de la retina isquémica de un factor soluble estimulador del crecimiento vascular

⁸ Rodríguez-Villalobos E, Ramírez-Barba EJ, Cervantes Aguayo F, Vargas-Salado E, Ávalos-Muñoz ME. Incidencia y progresión de la retinopatía diabética en diabetes mellitus tipo 2, a seis años. *Diabetes Hoy Med Sal* 2004;5:1262-1273

(factor de crecimiento vascular endotelial FEGF) y a su efecto sinérgico junto a un factor de crecimiento vascular presente en la retina (factor de crecimiento de fibroblastos básico, bFGF).

Nefropatía.

Esta patología causa el 44% de todas las insuficiencias renales terminales en el mundo occidental. La hiperglicemia crónica es también la responsable de esta complicación.

En los primeros años de la diabetes, la hiperglicemia produce cambios funcionales, como son la vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente (aldosa reductasa y b2 -proteín cinasa C activadas), con aumento del flujo plasmático renal. Sin embargo, la activación de la b2 -proteín cinasa C hace que la vasodilatación sea mayor en la arteriola aferente que en la eferente, aumentando la presión de filtración y la filtración glomerular.

Después de 5 años de diabetes, la hiperglicemia se ha traducido en cambios moleculares y estructurales. El engrosamiento de la pared de las arteriolas aferente y eferente (glicosilación) normaliza eventualmente el flujo plasmático renal, y la membrana basal glomerular se engruesa y aumenta su permeabilidad, apareciendo microalbuminuria primero (30-200 mg/24 horas), y macroalbuminuria después (>200 mg/24 horas). Simultáneamente las células mesangiales se multiplican (activación de b2 protéin cinasa C) y aumenta la cantidad de matriz mesangial. En esta etapa el paciente tiene macroalbuminuria en el rango de síndrome nefrótico, con hipertensión arterial en casi todos los casos. Finalmente, la suma de matriz mesangial aumentada, más el engrosamiento de la membrana basal glomerular, van estrangulando a las asas capilares, reduciendo progresivamente el lumen de éstos. En esta situación sobreviene una progresiva disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, que llevan al paciente a la insuficiencia renal terminal. La lección más importante que da el conocimiento de la fisiopatología de la nefropatía diabética, es que la hiperglicemia ya está produciendo drásticos cambios en la fisiología renal años antes de la aparición de macroalbuminuria, hipertensión y caída de la función renal. De allí la importancia del buen control de la hiperglicemia desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus.^[9]

Neuropatía periférica.

La neuropatía afecta por lo menos a la mitad de los pacientes diabéticos. El daño puede presentarse en los diferentes tipos de nervios y comprende pérdida de la sensibilidad en pies y en algunos casos en las manos, dolor en los pies y problemas con la función de diferentes partes del cuerpo incluyendo el corazón, ojos, estómago, vejiga y pene. La ausencia de sensibilidad en los pies de pacientes diabéticos puede provocar que

⁹ Nephropathy in diabetes. Diabetes Care, vol. 27, supplement 1, S79-S83. 2004

alguna herida no sea percibida y ocasione mayor daño y posteriormente una úlcera y posiblemente la amputación de una extremidad.^[10]

Está relacionada con la activación de la aldosa reductasa y con la glicosilación de proteínas.^[11] La activación de b2 proteín cinasa C poco o nada tiene que ver con esta complicación, ya que en las fibras nerviosas sometidas a hiperglicemia no existe un aumento sino una disminución del diacilglicerol. Muy precozmente en la evolución de la diabetes, la activación de la aldosa reductasa en el nervio produce una disminución en la concentración de mioinositol, lo que lleva a una disminución del diacilglicerol, esto produce una menor actividad de la ATPasa Na^+/K^+ y edema axonal. En estas circunstancias ya se observa una disminución en la velocidad de conducción nerviosa. El edema también puede producir compresión de nervios que pasan por canales óseos inextensibles, como los pares craneanos (mononeuropatías), fenómeno que puede ocurrir a poco tiempo del diagnóstico de la diabetes mellitus, y que es reversible. Más adelante, la combinación de obstrucción de vasa nervorum (arterioesclerosis y engrosamiento de membrana basal), más la glicosilación de la mielina, que la hace apetecible a los macrófagos, produce desmielinización segmentaria. A esto se agrega la glicosilación de la tubulina, con severo daño del transporte axonal. Este último fenómeno produciría mayor daño en las fibras más largas, lo que explicaría la mayor severidad distal de la neuropatía diabética.

Clásicamente, esta secuencia de eventos hace que en una biopsia de nervio periférico, aparezca una combinación simultánea de fibras normales, fibras desmielinizadas, fibras destruidas, y axones en regeneración. Cabe recalcar que la susceptibilidad de las fibras nerviosas al daño por la diabetes no es la misma para cada tipo de fibra. En general, las fibras mielinizadas gruesas (motoras, sensibilidad táctil y vibratoria) son más resistentes a la hiperglicemia y más susceptibles al daño por la isquemia. Por otro lado, las fibras mielinizadas delgadas, y las fibras no mielinizadas (sensaciones de dolor y calor), son más sensibles al daño por hiperglicemia y más resistentes a la isquemia. Es por esta razón que los diabéticos pueden perder la sensibilidad al dolor y al calor en los pies, años antes de tener pérdida de sensibilidad vibratoria o táctil.

El daño que produce la hiperglicemia en los nervios periféricos no sólo ocurre precozmente en la diabetes mellitus, sino que es extraordinariamente frecuente. También, por su naturaleza, puede producir una variada gama de manifestaciones clínicas. Sin embargo, el conocimiento de su fisiopatología le permitirá entender que el clínico no debe esperar a que estas manifestaciones clínicas aparezcan para comenzar a luchar por obtener glicemias normales en los diabéticos.

¹⁰ Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973

¹¹ Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products; a review, *Diabetologia* 2001 ;44:129-146

Macroangiopatías.

Enfermedad vascular periférica.

La enfermedad vascular periférica (PVD) es un trastorno de la circulación lento y progresivo. Incluye todas las enfermedades en cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón y las enfermedades de los vasos linfáticos (las arterias, las venas o los vasos linfáticos). Los órganos que reciben el suministro de sangre a través de estos vasos, como el cerebro, el corazón y las piernas, pueden dejar de recibir un flujo sanguíneo adecuado para su funcionamiento normal. Pero las piernas y los pies son las partes más frecuentemente afectadas, de ahí su nombre: enfermedad vascular periférica (PVD).

La PVD suele estar caracterizada por un estrechamiento de los vasos sanguíneos que transportan sangre a los músculos de las piernas y los brazos. La causa más común es la aterosclerosis^[12] (acumulación de placa ateromatosa en el interior de las paredes de las arterias). La placa reduce la cantidad de sangre que fluye a las extremidades y, en consecuencia, el oxígeno y los nutrientes disponibles para los tejidos. Pueden formarse coágulos en las paredes de la arteria, lo que reduce aún más el tamaño interior del vaso y podría obstruir arterias principales.

Los trastornos del sistema circulatorio y cardiovascular ocasionan el 75 % de las muertes entre la población diabética de origen europeo. En Estados Unidos, los trastornos coronarios se presentan entre el 8 y el 20 % de los pacientes diabéticos después de los 45 años de edad. El riesgo de trastornos coronarios es de 2 a 4 veces mayor en diabéticos que en sujetos normales y es la principal causa de invalidez y muerte en países industrializados.

Síndrome del pie diabético.

El problema del pie diabético es una complicación de la diabetes mellitus, quienes lo padecen tienen un riesgo 30 veces mayor de sufrir una amputación. Aproximadamente 20 % de los pacientes que presentan un episodio de pie diabético mueren antes de un año,^[13] y se ha calculado que uno de cada cinco diabéticos presentará un cuadro de pie diabético en el transcurso de su vida.

Es una complicación de la diabetes mellitus que se caracteriza por manifestaciones neuroisquémicas, infección o deformidad del pie. El inicio de la alteración clínica del pie diabético radica en el descontrol

¹² Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al.. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-74

¹³ Rosas GJ, Zacarías CR. Grupo Consenso en Prevención de Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Endocrinología y Nutrición* 2004;12:s45-s49

metabólico, la interacción de los mecanismos neuropáticos, microvasculares y macrovasculares en la que se forma la placa de ateroma con la consecuente progresión y evolución de las complicaciones neurovasculares.

A la exploración física pueden encontrarse algunos de los siguientes signos y/o síntomas: resequedad, piel agrietada, dolor/ardor, callosidades en sitios de presión, falta de sensibilidad a dolor y la temperatura, deformidades, dificultad para caminar, caída de vello en piernas y pies, pulsos disminuidos, pies calientes, reflejos disminuidos o ausentes, atrofia muscular, úlcera neuropática como consecuencia de traumas mínimos térmicos, mecánicos o químicos.

c) Complicaciones crónicas no vasculares.

Hígado graso.

La esteatosis o hígado graso es una enfermedad inflamatoria de origen metabólico que afecta al hígado. No se conoce la causa específica del hígado graso, algunos autores refieren que puede ser alteraciones en el metabolismo intrínsecamente originadas en la propia célula hepática o como consecuencia de un aporte de grasas y/o carbohidratos hacia el hígado, con la consecuente acumulación intrahepática de los triacilglicerolos.^[14]

Infecciones bacterianas y fúngicas.

Los individuos diabéticos son más propensos a sufrir infecciones bacterianas y fúngicas. Ejemplo de ello son el conocido pie de atleta e infecciones vaginales. Esto debido a que la hiperglicemia provoca anomalías en la inmunidad mediada por células, la función fagocitaria, y también disminuye la vascularización.

Dermatopatía diabética.

La hiperglicemia crónica se asocia con daño a largo plazo de casi todos los órganos del cuerpo. La piel no es la excepción y las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus son numerosas y variadas; se estima que el 30 % de los pacientes diabéticos presentan algún tipo de afección cutánea.^[15] Las manifestaciones más frecuentes son: acantosis nigricans, xantosis, xantomas eruptivos, y necrobiosis lipoídica entre otros.

¹⁴ Burt A.D., McSween R.N.M., Peters T.J., y Simpson K.J. Hígado graso no alcohólico: Causas y Complicaciones. En Tratado de Hepatología Clínica Tomo II. Edición española. Masson – Salvat Medicina 1993

¹⁵ Cabo H. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Piel 1996;11:135-141

Gastroparesias.

Es un trastorno de la motilidad gástrica que produce retardo en el vaciamiento gástrico de sólidos y en algunos casos de líquidos. Su etiología es heterogénea, siendo ésta una complicación de la diabetes mellitus como consecuencia de una neuropatía crónica o de una cetoacidosis aguda.^[16] Como consecuencia, la entrada de glucosa al intestino delgado se retrasa, lo que complica el control de la glicemia. La estasis gástrica puede ocasionar náuseas y vómito, así como distensión abdominal que bloquea al píloro.

¹⁶ Fraser RJ; Horowitz M; Maddox AF; Harding PE; Chatterton BE; Dent J . Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33 (11):675-80 1990 Nov

CAPÍTULO XX

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA DIABETES MELLITUS

Con frecuencia, la diabetes avanza sin diagnóstico, debido a que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, o bien, los síntomas parecen inofensivos, sin embargo; en las personas que si presentan síntomas, estos puede que no sean severos y son síntomas que la gente suele soportar o ignorar. No obstante, estos también son síntomas de la hiperglicemia y en estudios recientes, se demuestra que la detección temprana de los estos síntomas y un tratamiento adecuado pueden disminuir el riesgo de presentar las complicaciones.^[1]

Entre los síntomas de la diabetes, se incluyen:

- **Poliuria (producción excesiva de orina):**
La glucosa no metabolizada es totalmente reabsorbida por los riñones, la necesidad de excretar más agua para reabsorber toda la glucosa aumenta la producción de orina
- **Polidipsia (exacerbación de la sed con aumento de ingesta de agua):**
El incremento en la pérdida de agua debida a la poliuria, hace necesaria una mayor ingesta de agua.
- **Polifagia (hambre en exceso):**
Las células al no absorber los hidratos de carbono, quedan desnutridas y esto produce un hambre constante, llamado “hambre tisular”.
- **Glucosuria (presencia de glucosa en orina):**
El incremento de glucosa en sangre, satura la capacidad de la reabsorción de glucosa por los riñones, excretándose ésta en la orina, confiriéndole una sabor dulce característico.
- **Pérdida de peso:**
La incapacidad para metabolizar la glucosa obliga al organismo a descomponer glucógeno, proteínas y grasas para satisfacer sus necesidades de energía, dando lugar a la pérdida de peso y

¹ Berkow R, Andrew J. Fletcher. The Merck Index of diagnosis and therapy. Board Ed. 16th edition, 1990. Pag. 1009-1010

debilitamiento. La diabetes mellitus tipo 2 suele asociarse con obesidad; sin embargo, puede producirse una pérdida de peso con el progreso de la enfermedad y desarrollo del déficit insulínico.

- Astenia (cansancio excesivo o debilidad):
Está provocada por la mala utilización de la glucosa en los músculos.
- Prurito:
Picor localizado por la acumulación de glucosa en la piel.
- Irritabilidad.
- Visión borrosa.
- Infecciones frecuentes.
- Curación lenta de cortaduras o llagas.
- Hipotermia.
- Cetonuria:
El exceso de acetyl-CoA producido por oxidación de ácidos grasos no utilizado por el hígado se convierte en cuerpos cetónicos. En la diabetes, la degradación excesiva de grasas puede provocar una acumulación de cetonas en la orina (cetonuria).

CAPÍTULO XXI

DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

En medicina, el diagnóstico es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome, o cualquier condición de salud-enfermedad. Este diagnóstico se enmarca dentro de la evaluación psicológica, y supone el reconocimiento de una enfermedad o un trastorno a partir de la observación de sus signos y síntomas. Entendiéndose por síntomas como aquellas experiencias subjetivas negativas físicas y/o psicológicas que refiere el paciente, recogidas por el médico durante la entrevista clínica; mientras que por signos se entiende a los hallazgos objetivos que detecta el médico observando al paciente.

En términos de la práctica médica, el diagnóstico es un juicio clínico sobre el estado psicofísico de una persona; representa una manifestación en respuesta a una demanda para determinar tal estado.

El diagnóstico clínico requiere tener en cuenta los dos aspectos de la lógica, es decir, el análisis y la síntesis, utilizando diversas herramientas como la anamnesis (traer al presente los recuerdos del pasado), la historia clínica, exploración física y exploraciones complementarias como las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico médico establece a partir de síntomas, signos y los hallazgos de exploraciones complementarias, qué enfermedad padece una persona. Generalmente una enfermedad no está relacionada de una forma biunívoca con un síntoma, es decir, un síntoma no es exclusivo de una enfermedad. Cada síntoma o hallazgo en una exploración presenta una probabilidad de aparición en cada enfermedad.

A continuación se enlistan los cuatro puntos básicos para el diagnóstico de la diabetes mellitus:

a) Historia clínica orientada.

- Antecedentes familiares:

Diabetes, hipertensión arterial, obesidad, litiasis vesicular, enfermedad coronaria o cerebrovascular, tabaquismo.

Historia de enfermedad renal o ceguera en familiares con diabetes.

- Antecedentes personales:

Hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, litiasis vesicular, enfermedad coronaria o cerebrovascular

Antecedentes ginecobstétricos

Número de gestaciones (¿embarazo actual?), partos, abortos, productos macrosómicos, productos muertos, productos con malformaciones congénitas, infecciones ginecológicas (vulvovaginitis), síndrome de ovarios poliquísticos.

b) Historia de diabetes.

- Tiempo de evolución (edad al diagnóstico).
- Condiciones de diagnóstico inicial.

Síntomas: cansancio, pérdida de peso, poliuria, polifagia, polidipsia, infecciones recurrentes.

Complicaciones crónicas: retinopatías, disfunción eréctil, úlceras en pies, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica.

Cifras de glucemia en el momento del diagnóstico.

Historia de obesidad.

Infecciones urinarias recurrentes.

Ingresos hospitalarios previos. (número, fechas, causas).

Tratamiento previo, incluyendo auto-monitoreo.

c) Examen físico.

- Peso y talla (índice de masa corporal = peso en Kg/talla en m²).

- Circunferencia abdominal, relación cintura-cadera.
- Presión arterial.
- Agudeza visual.
- Exploración cardiovascular: pulso, auscultación precordial.
- Exploración neurológica: sensibilidad superficial y profunda, reflejos osteotendinosos.
- Examen de los pies: coloración, lesiones, sensibilidad.

d) Pruebas diagnósticas de laboratorio.

El laboratorio clínico es el espacio físico donde se efectúa gran diversidad de procedimientos médicos, científicos y técnicos entre otros, que en conjunto representan un valioso recurso de la clínica al documentar el estado de salud (medicina preventiva) o de enfermedad (medicina curativa). La razón por la que el médico envía al paciente al laboratorio es sólo una, necesita información para tomar decisiones adecuadas. El clínico observa en el paciente una serie de manifestaciones clínicas (signos y síntomas), que para poder cuantificar deben ser traducidas a datos concretos para la toma de decisiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

A continuación se describen las pruebas diagnósticas de laboratorio para la prevención, control y tratamiento de la diabetes mellitus.

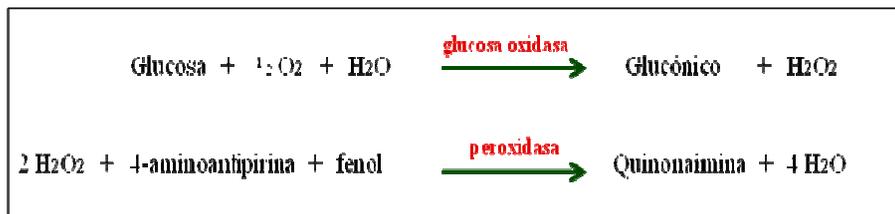
Glucemia en ayunas.

Como se ha indicado, la diabetes mellitus cursa con un aumento de la concentración de glucosa en sangre (glucemia), que se produce de manera repentina y ésta puede ser severa. Una hiperglucemia igual o superior a 126 mg/dl detectada en más de una ocasión en ayunas es un índice de posible diabetes, diagnóstico que debe confirmarse con otras pruebas.^[1]

La determinación de glucosa plasmática es una prueba muy frecuente en bioquímica y se puede llevar a cabo tanto por métodos químicos como enzimáticos, siendo estos últimos los más específicos.

¹ Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 30:S42-S47, 2007 DOI: 10.2337/dc07-S042

- Métodos químicos:
 - a) Reductimétricos: se basan en la capacidad reductora de la glucosa. Debido a la presencia en la muestra de otros compuestos reductores, estos métodos dan cifras superiores a las correspondientes a la glucosa verdadera.
 - b) Furfurálicos: se basan en la capacidad de la glucosa para formar furfural al sufrir deshidratación en un medio ácido. Un ejemplo es el método que emplea o-toluidina.
- Métodos enzimáticos:
 - a) Método de la hexoquinasa: emplea las enzimas hexoquinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Por cada molécula de glucosa se forma una de NADPH, que puede medirse espectrofotométricamente a 340 nm. Es el método de referencia recomendado por las organizaciones internacionales.
 - b) Método de glucosa oxidasa-peroxidasa (GOD-POD) Trinder: es un método colorimétrico que se utiliza con más frecuencia para medir los niveles de glucosa plasmática por su especificidad y sensibilidad. El fundamento del método GOD-POD es el siguiente: la glucosa oxidasa cataliza la oxidación de la glucosa a ácido glucónico con formación de peróxido de hidrógeno; el peróxido de hidrógeno producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, el fenol, 4-aminoantipirina que en presencia de peroxidasa (POD) produce un compuesto colorido, la quinonaimina. La lectura de absorbancia tanto de patrón como de muestra se realiza a 500 nm en espectrofotómetro o fotómetro para lecturas a 500 ± 20 nm. La intensidad de color será proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra.^[2] En ocasiones se utilizan otros sustratos en lugar de la 4-aminofenazona+fenol, tales como o-dianisidina, guayacol y ABTS (ácido 2,2'-azino-bis-[3-etil-benzotiazolina]- 6-sulfónico).^[3]



² Kaplan A. Glucose. Kaplan et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton 1984;1032-1036

³ Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra M, Ferré Masferrer M. Códex del laboratorio Clínico. Editorial Elsevier, S.A. España 2003. Pag 342-345

Cálculos:

$$\frac{A \text{ (muestra)}}{A \text{ (patrón)}} \times C \text{ (patrón)} = C \text{ (muestra)}$$

Glucemia postprandial.

La palabra postprandial significa después de una comida; por eso, la glucemia postprandial hace referencia a las concentraciones de glucosa en sangre después de comer. Muchos factores determinan el perfil de glucemia postprandial. La glucemia postprandial está determinada por la absorción de carbohidratos, la secreción de insulina y de glucagón, así como sus efectos coordinados sobre el metabolismo de la glucosa en hígado y tejidos periféricos. La magnitud y la duración del pico de glucosa en plasma dependen de una variedad de factores, que incluyen el horario, la cantidad y composición de la comida. En sujetos no diabéticos, las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas (tras un periodo de 8-10 horas sin tomar alimento), generalmente oscila entre 70 a 100 mg/dl. Los niveles de glucosa empiezan a aumentar a los 10 minutos tras el comienzo de la ingesta, como resultado de la absorción de los carbohidratos de la dieta, y los niveles de glucosa a los 60 minutos rara vez excede de los 140 mg/dl y vuelven a niveles previos a la comida en 2-3 horas. A pesar de que los niveles de glucosa han llegado a niveles basales después de 3 horas, la absorción de carbohidratos continúa durante al menos 5-6 horas tras la comida.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no hay secreción endógena de insulina, por tanto, el pico y la altura de las concentraciones de insulina, y los niveles de glucosa resultantes, dependen de la cantidad, tipo y ruta de administración de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de insulina son insuficientes para controlar efectivamente las elevaciones de glucosa postprandial.

Generalmente, la determinación de glucosa en sangre tras 2 horas del inicio de una comida se considera adecuada para reflejar la hiperglucemia postprandial. La glucemia postprandial a las 2 horas (posterior a una carga de alimentos que debe ser rica en carbohidratos complejos y refinados) puede solicitarse en etapas tempranas de la diabetes. Lo ideal son cifras menores a 140 mg/dl, sin embargo, cifras menores de 180 mg/dl sugieren un muy buen control glucémico.^[4]

⁴ Guideline for Management of Postmeal Glucose, International Diabetes Federation, 2007

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) establece una nueva guía mundial para la atención de la diabetes, que incluye el manejo de la glucosa postprandial. La directriz enfatiza que las personas con diabetes deben monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre después de las comidas a fin de optimizar el control de la diabetes y reducir el riesgo de complicaciones, particularmente enfermedades cardiovasculares.^[5]

Hasta hace poco, una recomendación clave para un buen manejo de la diabetes era reducir los niveles de glucosa en sangre en ayunas o previos a las comidas; sin embargo, estudios recientes sugieren un vínculo entre el control de la glucosa postprandial y una mejora de los resultados en las personas con diabetes. Las guías mundiales existentes no incluyen el manejo de la glucosa postprandial. La IDF aconseja el autocontrol de la glucosa en sangre porque es el método más práctico de medir la glucosa postprandial, y permite que las personas con diabetes obtengan información "a tiempo real" sobre sus niveles de glucosa. Esta información permite a las personas con diabetes y sus proveedores de atención médica hacer ajustes oportunos en sus regímenes de tratamiento, a fin de alcanzar y mantener sus niveles de glucosa en sangre dentro de los valores objetivo.

La determinación de glucosa postprandial también se recomienda para las siguientes situaciones:

- Sospecha de hiperglucemia postprandial: en pacientes que alcanzan niveles de glucemia previos a las comidas dentro del rango que se han marcado, pero cuyos controles glucémicos globales, determinados por la HbA1c son inapropiadamente altos. La monitorización de la glucemia postprandial y una terapia dirigida a mejorarla podrían ser beneficiosas.
- Monitorización de tratamientos: en pacientes con diabetes tipo 1 ó 2 que son tratados con agentes dirigidos a disminuir la glucemia, específicamente la postprandial. La monitorización puede ser necesaria para realizar los ajustes pertinentes de la terapia y para confirmar la propia eficacia del tratamiento. También es posible que la monitorización de la glucemia postprandial sea de utilidad para evaluar el efecto de cambios en las pautas de alimentación y ejercicio físico.
- Sospecha de hipoglucemia: la hipoglucemia en el periodo postprandial es rara excepto en respuesta al ejercicio o a análogos de insulina de acción ultra-rápida.

⁵ Ceriello A, Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is it Time to Treat? Diabetes 2005; 54(1): 1-7

Curva de tolerancia a la glucosa oral.

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 en muchas ocasiones es asintomática, por lo general para confirmar o descartar la presencia de esta patología se han desarrollado pruebas del estímulo-respuesta. La más conocida de estas pruebas es la Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral (CTGO). Esta es una prueba que mide la capacidad que tiene el organismo para metabolizar la glucosa, de manera que en los sujetos con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, esta capacidad se encuentra alterada, y en el caso particular de los sujetos con diabetes mellitus, esta capacidad se encuentra disminuida. La CTGO consiste en lo siguiente: después de un ayuno de 10 – 12 horas, se obtiene del sujeto bajo estudio, una muestra de sangre en ayunas para determinar la glicemia. De acuerdo con el criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, si el valor es igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica diabetes mellitus y la realización de la prueba de CTGO está contraindicada, pues se corre el riesgo de provocar un shock hiperglucémico. Si la concentración de glucosa en ayunas es menor a 126 mg/dl, entonces se le administra al paciente una carga de 75 g de glucosa anhidra (100 g para mujeres embarazadas) disuelta en 250 ml de agua (en realidad el criterio establece 1.75 g por kilogramo de peso corporal hasta un máximo de 75 g), y posteriormente se toman muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo (una muestra cada hora hasta las dos horas; tres muestras). Si la glicemia a las dos horas es igual o superior a 200 mg/dl se diagnostica diabetes mellitus.^[6]

Hasta el momento, la curva de tolerancia oral a la glucosa es la prueba más sensible para identificar la diabetes en sus etapas más tempranas. Como existen situaciones que pueden modificar el resultado, para que la misma sea interpretable han de cumplirse las siguientes condiciones:

- Se realiza por la mañana y después de tres días sin restricción de actividad física o de dieta (por lo menos consumir 150 g diarios de carbohidratos).
- El ayuno previo no debe ser menor a 10 horas ni mayor de 12 horas, y sólo se permite el consumo de agua en este periodo.
- El individuo debe permanecer sentado y sin fumar durante la prueba.
- Debe evitarse cualquier tipo de estrés, emocional o físico inmediatamente antes o durante la prueba.
- Suspender medicamentos que puedan modificar la tolerancia a la glucosa; en caso de uso de diuréticos debe asegurarse que la concentración sérica de potasio sea normal.

⁶ The Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of diabetes Mellitus. Diabetes care 20;1183-1197, 1977

- La carga de glucosa es de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua en ausencia de embarazo y de 100 g de glucosa en mujeres embarazadas.
- La carga de glucosa se consume en 5 minutos en forma de una solución glucosada.
- El tiempo cero es el momento del primer trago de la solución debe obtenerse una muestra en ayunas y otra dos horas después del tiempo cero. En mujeres embarazadas, las muestras se obtienen cada hora durante tres horas.
- Las muestras se colocan en tubos que contienen 30 mg de fluoruro de sodio por cada 5 ml de sangre, luego se centrifugan y el plasma se separa dentro de las 4 horas que siguen a la obtención; si no se procesan de inmediato deben mantenerse congeladas.^[7]

La prueba de la curva de tolerancia a la glucosa oral se ha recomendado para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional.

De acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, en la primera consulta prenatal se debe valorar a la paciente para investigar factores de riesgo de DMG,^[8] incluyendo los mostrados en la tabla 7.

Tabla 7: Factores de riesgo para DMG

| Factores de riesgo para desarrollar DMG |
|---|
| Edad mayor de 25 años |
| Menor de 25 años de edad y con sobrepeso (20% más del peso ideal o índice de masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$) |
| Antecedentes familiares de diabetes mellitus en primer grado |
| Pertenecer a un grupo étnico o racial con alta prevalencia de diabetes (hispano-americano, americano nativo, asiático-americano, o de las Islas del pacífico) |

(fuente: Asociación Americana de Diabetes. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 24;s77-s79)

⁷ Pérez Sánchez P. / Medrano Ortiz de Zarate M. / Reza Albarrán A. Pruebas diagnósticas en Endocrinología. Sociedad Mexicana de Endocrinología. Año 2007.

⁸ American Diabetes Association 2001. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care;24(supl 1): S77-S79.

Las mujeres con glucemia en ayunas plasmática igual o mayor a 126 mg/dl (7.0 mmol/l) o glucemia plasmática casual igual o mayor de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) corroborada 24 horas después, cumplen los criterios diagnósticos de DMG, lo que elimina la necesidad de realizar la prueba de estimulación con carga de glucosa. En las mujeres con cifras menores de glucemia plasmática en ayunas o casual, y factores de riesgo de DMG, existen dos opciones para confirmar o descartar el diagnóstico:

- Opción de un paso: Prueba de estimulación con carga de glucosa oral sin contar con glucemia en ayunas o casual previa, en mujeres que pertenecen a un poblaciones de alto riesgo.
- Opción de dos pasos: Medir la glucemia plasmática o en suero 1 hora después de la administración oral de 50 gramos de glucosa. Si el resultado es mayor de 130 mg/dl (7.2 mmol/l), realizar prueba de tolerancia a la glucosa oral con carga de 100 gramos, y medir la glucemia cada hora durante tres horas.

La Tabla 8 muestra los puntos de corte reportados por la Asociación Americana de Diabetes, los cuales están basados en los criterios originales de O’Sullivan y Mahan, modificados por Carpenter y Coustan. El diagnóstico de DMG se establece en caso de contar con dos o más resultados anormales.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 015-SSA2, antes de efectuar la prueba de tolerancia a la glucosa, se deberá realizar la prueba de detección en toda embarazada entre las semanas 24 y 28 de gestación; si la glucemia plasmática es mayor de 140 mg/dl una hora después de administrar una carga de 50 gramos de glucosa por vía oral, deberá realizarse el examen completo, y el diagnóstico de DMG se confirma si aparecen dos o más resultados anormales, entre la semana 24 a 28 del embarazo.^[9]

Tabla 8: Criterios diagnósticos para DMG

| Criterios diagnósticos de la DMG con carga de 100 gramos de glucosa oral | | | | |
|---|-------|--------|------------------------|--------|
| Tiempo | ADA | | Norma Oficial Mexicana | |
| | mg/dl | mmol/l | mg/dl | mmol/l |
| Ayunas | 95 | 5.3 | 105 | 5.8 |
| 1 Hora | 180 | 10.0 | 190 | 10.6 |
| 2 Horas | 155 | 8.6 | 165 | 9.2 |
| 3 Horas | 140 | 7.8 | 145 | 8.1 |

(fuente: Asociación Americana de Diabetes. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 24;s77-s79)

⁹ Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana. 2000. NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. México, Diario Oficial de la Federación. Octubre 2000.

Los nuevos criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus incluyen la presencia de síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso por causa inexplicable) y valores de glucosa en sangre de:

Tabla 9: Criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus

| Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Síntomas clásicos de diabetes y concentraciones plasmáticas de glucosa casual ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L). Casual se define como cualquier tiempo del día sin importar el tiempo de la última ingesta de alimentos.• Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Ayuno se define como consumo no calórico en las últimas 8 horas. (corroborar con una segunda medición)• Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) 2 horas post- carga oral de glucosa. La prueba se hace después de la administración de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. |

(fuente: Asociación Americana de Diabetes . Diabetes Care 30:S42-S47, 2007 DOI: 10.2337/dc07-S042)

Nota: Para evitar posibles errores, así como falsos positivos o negativos, recomienda repetir estas pruebas en otro día diferente.^[10]

En el siguiente cuadro se muestran los posibles valores de glucosa plasmática (y su significado clínico) en ayuno, casual y después de una carga oral de glucosa (cuantificados a las dos horas post-ingesta de una carga de glucosa).

¹⁰ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. Diabetes Care. 2007; 30(Suppl.1):S4-S41.

Tabla 10: Valores de glucosa plasmática y su significado clínico

| Tipo de prueba | Valores | Significado clínico |
|---|---|----------------------------------|
| Glucemia en ayuno | < de 100 mg/dl (5.6 mmol/l) | Normal |
| | ≥ a 100 mg/dl (5.6 mmol/l) y hasta 125 mg/dl (6.9 mmol/l) | glucosa en ayuno alterada |
| | ≥ de 126 mg/dl (7.0 mmol/l) | diabético |
| Glucemia casual | ≥ de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) | Diabético |
| Prueba de tolerancia a glucosa: (2 hrs post-carga de 75 g de glucosa) | < de 140 mg/dl (7.8 mmol/l) | Normal |
| | ≥ de 140 mg/dl (7.8 mmol/l) y hasta 199 mg/dl (11.0 mmol/l) | tolerancia a la glucosa alterada |
| | ≥ de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) | diabético |

(fuente: Asociación Americana de Diabetes . Standards of Medical Care in Diabetes 2007)

Hemoglobina glicosilada y fructosamina.

La diabetes mellitus es una de las condiciones metabólicas con mayor prevalencia en el mundo y causa importante de morbimortalidad, por lo cual, es fundamental investigar métodos más sensibles que permitan su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, con el fin de prevenir el surgimiento de secuelas tales como las angiopatías, nefropatías, retinopatías y complicaciones cardiovasculares.^[11] A su vez, desde el punto de vista terapéutico, en la diabetes mellitus, el objetivo fundamental es lograr normalizar la glicemia y evitar la instauración de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Diversos autores han sugerido que un buen control del metabolismo glucémico se asocia con menor frecuencia a complicaciones microvasculares, lo cual condujo a cuestionarse cuál es la definición más acertada de un “buen control”. Con el descubrimiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se logró

¹¹ Davis TM, Millins H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. Arch Internal Medicine 1999;24;159(10):1097-1103

obtener un reflejo del comportamiento del metabolismo de los carbohidratos del diabético a largo plazo (aproximadamente 3-4 meses), considerándose como un parámetro complementario de la glicemia y de la glucosuria, puesto que éstos, reflejan la situación metabólica actual del individuo.^[12]

Precisamente, la "hemoglobina glicosilada" que es un índice de calidad de control glicémico, es un producto Amadori de glucosa y hemoglobina. El mecanismo de glicación de la hemoglobina fue demostrado en 1966 por Holmquist y Schroeder; a su vez, en 1971 Trivelli al realizar electroforesis de hemoglobina en un diabético, observó cantidades anormales de una banda inusual, y en estudios posteriores, demostró que las concentraciones de hemoglobina glicosilada se elevaba de 2 a 3 veces el nivel comparado con individuos normales.^[13] La hemoglobina glicosilada, conocida también, como hemoglobina rápida, es una fracción de la HbA correspondiente a la entidad molecular N-(1-desoxifruktosil) hemoglobina, originada por la reacción entre la glucosa y el grupo amino N-terminal de la cadena β de la hemoglobina. Su fracción de sustancia o de masa en sangre, respecto a la hemoglobina, es directamente proporcional a la concentración de la glucosa y a la duración de la exposición de la hemoglobina a la glucosa.

En clínica, la medida de la fracción glicosilada de la hemoglobina (HbA1c), ha revolucionado el monitoreo y el estudio de pacientes diabéticos, proporcionando una estimación promedio de las glicemias en los 2-3 meses previos.^[14] La hemoglobina A1c es una medida del grado en el que la hemoglobina es glicosilada en los eritrocitos, y es expresada como el porcentaje de la concentración total de hemoglobina. Refleja la exposición de los eritrocitos a la glucosa, de una manera irreversible, dependiente del tiempo y la concentración. Los niveles de HbA1c indican la concentración media de glucosa en sangre a lo largo de 2-3 meses, reflejando tanto la glucemia preprandial como postprandial.

Debido a que la glucemia varía mucho a lo largo de las 24 horas del día, y de día en día; en la diabetes, la HbA1c es el indicador más aceptado de control glucémico a largo plazo. Sin embargo, el nivel de HbA1c no es un parámetro que refleje la magnitud o la frecuencia de fluctuaciones cortas de la glucosa en sangre, que son particularmente importantes en la diabetes tipo 1.

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para medir proteínas glicosiladas, entre otros se pueden señalar los que incluyen la cromatografía de afinidad, métodos espectrofotométricos basados en la reacción del ácido tiobarbitúrico, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), métodos inmunoradiométricos. Cada uno de estos métodos es capaz de brindar buenos resultados en manos

¹² Méndez J.A. "Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus", Gaceta Médica de México 139: 1. 2003

¹³ Trivelli LA, Ranney HN, Lai H. Hemoglobin component in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1971;284:355-57.

¹⁴ Lester E. The clinical value of glycated haemoglobin and glycated plasma protein. Ann Clin Biochem 1989;26:213-9.

experimentadas, sin embargo, son generalmente caros o muy complicados para su uso en los laboratorios de química clínica.

En 1982, Johnson y colaboradores^[15] describieron un ensayo para fructosaminas basado en la habilidad de estas cetoaminas de reducir al colorante azul de nitrotetrazolio (NBT) en medio alcalino. Debido a la facilidad con que esta determinación pudo ser automatizada en los más modernos instrumentos y los excelentes coeficientes de variación mostrados (menos del 5 %), se convirtió rápidamente en una prueba atractiva para monitorear la diabetes mellitus. A pesar de estas ventajas, los problemas para calibrar y optimizar las condiciones de reacción, han limitado su aceptación como un índice de control de la diabetes.

En la práctica diaria se está empleando un método de cromatografía de intercambio iónico-espectrofotométrico (Biosystem Reagents & Instruments) el cual consiste en que una preparación hemolizada de sangre completa se mezcla continuamente con una resina de intercambio iónico de débil afinidad. Durante ese tiempo, la hemoglobina no glicosilada (HbA0) se une a la resina, después de llevarse a cabo la mezcla con la resina, se utiliza un papel filtro separador para separar la resina del líquido sobrenadante el cual contiene la hemoglobina glicosilada (HbA1c). El porcentaje de la hemoglobina glicosilada es determinado por la medida de la absorbancia a 415 nm, de la fracción de la HbA1c y HbA0, calculando el cociente de las absorbancias y comparando este cociente con el del calibrador empleado.^[16] En general la determinación debe realizarse cada tres meses y los valores normales se pueden observar en la tabla 11.^[17]

Tabla 11: Valores de referencia hemoglobina glicosilada

| DCCT / NGSP | IFCC | BioSystems | Grado de Control |
|-------------|-----------|------------|-------------------|
| 4.0 - 6.0 | 2.0 - 4.2 | 4.4 - 6.7 | no diabético |
| 6.0 - 6.5 | 4.2 - 4.8 | 6.7 - 7.3 | objetivo |
| 6.5 - 8.0 | 4.8 - 6.4 | 7.3 - 9.1 | buen control |
| > 8.0 | > 6.4 | > 9.1 | precisa actuación |

(fuente: Diabetes Control and Complications Trial Research Group)

¹⁵ Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. Clin Chim Acta 1982;127:87-95

¹⁶ Método para determinación de hemoglobina glicosilada en sangre, Inserto Bio-Systems código 11044, Bio-Systems Reagents & Instruments.

¹⁷ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. Diabetes Care. 2007; 30(Suppl.1):S4-S41.

Los resultados obtenidos con el método anterior (BioSystems), pueden convertirse en equivalentes a los de un método certificado según el US National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), o en equivalente a los del método estandarizado por la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), mediante las siguientes fórmulas:

$$\% \text{HbA1c (NGSP)} = 0.86 \times \text{HbA1c (BioSystems)} + 0.24$$

$$\% \text{HbA1c (IFCC)} = 0.94 \times \text{HbA1c (BioSystems)} - 2.09$$

Los siguientes valores discriminantes han sido establecidos por el Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) y han sido aceptados en varios países para la población no diabética y para evaluación del grado de control de glicemia en pacientes diabéticos.

Estudios como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y el UKPDS establecen que con una hemoglobina glicosilada menor del 7%, se reduce considerablemente el riesgo de padecer enfermedades micro y macrovasculares.^{[18][19]}

La valoración de las proteínas plasmáticas glicadas (“fructosamina”) se utiliza como herramienta para supervisar el control glucémico obtenido durante un período de tres semanas.^[20] El término “fructosamina” (1-amino-1 deoxifruktosa) o también, isoglucosamina, nombre dado por Emil Fischer en 1986, quien fue el primero en sintetizarla, se refiere al estado de cetoamina de la unión glucosa-proteína. La naturaleza de esta reacción, profusamente estudiada, con el objeto de dilucidar la naturaleza de la HbA1c, indujo a investigar el efecto de hiperglicemias sostenidas sobre otras proteínas tales como, colágeno, cristalino, proteínas de membrana de los eritrocitos, LDL y HDL. La albúmina, inmunoglobulinas (G, M, A), α -1 antitripsina, α -2 macroglobulina, haptoglobina, transferrina y apoproteínas A-I y B100, también pueden ser glicadas; las cetoaminas formadas a partir de ellas constituyen un pool que recibe el nombre de “fructosamina”^[21]

¹⁸ The Diabetic Control and Complication Trials Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 1993; 329: 977–86.

¹⁹ UK Prospective Diabetes Study (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

²⁰ Rahbar, S. The Discovery of Glycated Hemoglobin a Major Event in the Study of Non enzymatic Chemistry in Biological Systems. *Annals of the New York Academic Sciences* 1043: 9-19. 2005.

²¹ Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 295: 417-20. 1976.

Numerosos estudios se han realizado después del descubrimiento de la HbA1c, con el objeto de evidenciar de modo certero, el comportamiento de los carbohidratos del paciente diabético. Sin embargo, en la actualidad, con mayor frecuencia, se pone de manifiesto que la glicosilación de las proteínas puede ser utilizada como un control del paciente diabético en un periodo de dos semanas, lo cual puede ser comprobado mediante la valoración de glicemia en forma seriada en el mismo período de tiempo, lo que lleva a considerar, que la “fructosamina” podría ser un parámetro ventajoso en el análisis de la glicosilación total, lo cual, constituiría un indicador más sensible del estado del buen control metabólico del diabético junto con la HbA1c. Un individuo sano tiene un nivel de HbA1c de alrededor del 5% y el diabético con buen control metabólico exhibe valores $\leq 7\%$ ^[22]

Actualmente, existe gran información que señala la factibilidad de aplazar, o aún, prevenir muchas de las complicaciones que suelen acompañar a la diabetes mellitus. Para lograrlo, es primordial normalizar la glicemia. Sin embargo, la determinación del control de la glicemia es difícil, porque no es posible su valoración constante en pacientes ambulatorios. Por ello, se ha buscado la medida sustituta de la exposición glicémica, lo cual se ha logrado estableciendo la valoración de productos sanguíneos glicosilados, como la HbA1c, la albúmina glicosilada y la “fructosamina”. Cada uno de ellos, se comporta de acuerdo con sus propias características cinéticas. Existen evidencias de que estos productos no reflejan la media simple, sino la media ponderada de la concentración previa de la glucosa plasmática durante un período aproximado de 100 días para HbA1c, 40 días en el de la albúmina glicosilada, y de 30 días en el de la “fructosamina”.^[23]

La HbA1c y la “fructosamina”, reflejan diferentes períodos de la situación metabólica en el diabético, por lo que, ambas se complementan, sin embargo, la “fructosamina” tiene la posibilidad de brindar información del estado glicémico a corto plazo. La “fructosamina” ha sido considerada como una prueba alternativa a la HbA1c. Aunque la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce ambas pruebas, la “fructosamina” podría ser más efectiva en algunos casos del tratamiento de diabetes, como en diabetes gestacional, hemólisis o anormalidades de los eritrocitos. La fructosamina es un conjunto de oxoaminas estables formadas a partir de la reacción no enzimática de la glucosa con los grupos aminos de las proteínas, principalmente de la albúmina. Su concentración en plasma es directamente proporcional a la concentración de glucosa en plasma y a la duración de la exposición de las proteínas a la glucosa. La medición de la concentración de la fructosamina en plasma es útil para el control de la terapéutica de la diabetes mellitus. En general, la medición debe hacerse cada dos semanas.

En la práctica diaria se está empleando un método espectrofotométrico (Biosystem Reagents & Instruments) el cual consiste en que el grupo cetoamido de las proteínas glicadas (fructosamina) reduce las sales del azul de

²² Dronge A. Diabetes Control Benefits Surgery. Archives of Surgery 141: 375-380. 2006.

²³ Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus Revista Médica Uruguay. 16: 58-75. 2000.

tetrazolio (NBT) para formar el formazán, el cual se mide espectrofotométricamente a 530 nm y cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de fructosamina en la muestra. La velocidad de formación del formazán a una temperatura determinada es proporcional a la concentración sérica de proteínas glicadas.^[24] La lectura se hace en espectrofotómetro con cubetas termostatzables a 37 ° C para lecturas a 530 ± 20 nm. Los valores de referencia de la fructosamina dependen de la concentración de albúmina.^[25] Los valores en el plasma son menores a los hallados en el suero. Estos valores se dan únicamente a título orientativo; es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia. Para este método (Bio-Systemas), los valores de referencia en suero son de 1.9 – 2.9 mmol/l (DMF) y 205 – 285 µmol/l (albúmina glicada). Las concentraciones son ligeramente inferiores (5 %) en niños.

Péptido-C.

El péptido-C también llamado péptido conector, es una cadena de aminoácidos que conecta las cadenas A y B de la proinsulina y es metabólicamente inactivo. Durante la conversión de proinsulina a insulina, el péptido-C es escindido de las cadenas de proinsulina, formándose la molécula de insulina.^[26]

El péptido-C y la insulina son secretados a la circulación portal en concentraciones equimoleculares. En la circulación periférica la concentración del péptido-C es mayor que el nivel de insulina debido a que su vida media es más larga (péptido C es de 30 minutos y de la insulina de 5 minutos). Las concentraciones de péptido-C son un mejor indicador del funcionamiento de las células β que la concentración periférica de insulina. Además, las determinaciones del péptido-C no miden insulina exógena, razón por la cual el péptido-C se mide para diferenciar, la insulina producida por el cuerpo, de la insulina inyectada al organismo y no reacciona de manera cruzada con los anticuerpos anti-insulina, los cuales interfieren con los inmunoensayos para determinar insulina.

Investigaciones recientes sugieren que el péptido-C, que anteriormente era considerado un producto de deshecho, tiene propiedades terapéuticas ya que puede jugar un papel en la prevención o atenuación de algunas de las complicaciones vasculares y neurológicas de la diabetes.

²⁴ Baker R John, Metcalf A Patricia, Johnson N Roger, Newman David and Rietz Peter. Use of protein-based standards in colorimetric determination of fructosamine in serum. Clin Chem 1985;31:1550-1554

²⁵ Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C and Brombacher PJ. Influence of variation in albumin or total-protein concentration on serum fructosamina concentration. Clini Chem 1986;32:1610

²⁶ American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 28 (Suppl 1): S4-S36. 2005

La indicación primaria para la determinación de péptido-C es la evaluación de la hipoglicemia en ayunas, para determinar si el cuerpo del paciente está produciendo demasiada insulina. También, el nivel del péptido-C se puede medir en un paciente con diabetes tipo 2 para comprobar si el cuerpo aún está produciendo insulina.

En general, los niveles de péptido-C se correlacionan muy bien con los niveles de insulina en sangre, excepto en los tumores de células insulares y en pacientes obesos. Algunos individuos con insulinomas, tumores de células β que producen insulina, particularmente si el hiperinsulinismo es intermitente, pueden mostrar aumento de los niveles del péptido-C con concentraciones normales de insulina.^[27] En los pacientes con insulinoma sector autónomo, los niveles del péptido-C no son suprimidos. Más aún, el péptido-C puede ser usado para monitorear los pacientes con insulinoma que están siendo tratados. Una elevación de los niveles del péptido-C indica una recurrencia o progreso del insulinoma. La capacidad de las células β para secretar insulina debe ser evaluada ya sea midiendo los niveles de insulina o de péptido-C. En algunas circunstancias la determinación directa de insulina no evalúa con exactitud la capacidad de un paciente de producir insulina. Los niveles de péptido-C reflejan con más exactitud las funciones celulares del islote en las siguientes situaciones:

- Pacientes con diabetes que están siendo tratados con insulina y que poseen anticuerpos anti-insulina. Estos anticuerpos aumentan falsamente los niveles de insulina.
- Pacientes que se auto administran insulina secretamente. Los niveles de insulina estarán elevados. Las determinaciones directas de insulina tienden a ser elevadas debido a que la insulina medida es insulina exógena auto administrada. En cambio, los niveles de péptido-C en la misma muestra serán bajos debido a que la insulina exógena administrada suprime la producción de insulina endógena (y de péptido-C). Tal diferencia ocurre debido a que el péptido-C no se encuentra en las preparaciones comerciales de insulina.
- Pacientes diabéticos que están recibiendo insulina. La insulina administrada de manera exógena suprime la producción de insulina endógena. Los niveles de insulina sólo miden la insulina administrada de manera exógena y no refleja con exactitud el funcionamiento real de las células insulares. El péptido-C sería una prueba más exacta del funcionamiento de las células beta de los islotes. Esta prueba se realiza para ver si la diabetes está en remisión y si es posible que el paciente no necesite insulina.

²⁷ Gonen G, Rubenstein AH, Horwitz DL, Blix PM. Clinical significance of C-peptide, in: Baba S, Kaneko T, Yanaihara N, editors. Proinsulin, insulin and C-peptide. Amsterdam: Excerpta Medica 1979:246-253

Además de las situaciones clínicas descritas anteriormente, la prueba del péptido-C es utilizada por algunos médicos como un indicador para determinar si una pancreatometomía quirúrgica terapéutica en pacientes con tumores pancreáticos ha sido adecuada. El péptido-C también puede ser utilizado para diagnosticar el síndrome de resistencia a la insulina.

Los niveles de péptido-C se pueden solicitar tras un diagnóstico reciente de diabetes, como parte de la evaluación de la "función residual de las células β " (cuanta insulina están produciendo las células β). En la diabetes tipo 2, con frecuencia se desea monitorizar el estado de las células β y la producción de insulina a lo largo del tiempo y determinar si requiere inyectarse insulina. La determinación del péptido-C puede usarse junto a los niveles de glucosa e insulina para ayudar al diagnóstico de las diferentes causas de hipoglicemia documentada y monitorizar su tratamiento.^[28]

Hay dos métodos principales para hacer esta prueba:

- RIA (radioinmunoensayo)
- Ensayo inmunoquimioluminiscente.

Estos dos métodos tienen rangos de normalidad, sensibilidad y especificidad diferentes, por lo que no son intercambiables. Si va a hacerse varios análisis de péptido-C, deberán hacerse en el mismo laboratorio con el mismo método.

Un test recomendado puede ser el Immulite 2000 péptido-C (Siemens diagnostics), el cual es un inmunoensayo competitivo quimioluminiscente en fase sólida; la prueba se realiza en pacientes con 8-10 horas de ayuno y la muestra de sangre se obtiene por punción venosa (evitando la hemolisis) y recogida en frascos sin anticoagulante o bien heparinizados (no se recomienda el uso de otros anticoagulantes ya que interfieren en el análisis). La muestra se dejará coagular totalmente ya que de lo contrario la presencia de fibrina puede alterar los resultados. Debe realizarse a las 2-3 horas de su obtención o bien almacenar a -20°C durante una semana. La determinación puede realizarse también en orina de 24 horas, la cual deberá conservarse en refrigeración hasta el momento de la determinación, previo aclaramiento de la muestra tras centrifugación.

Los valores de referencia de acuerdo al método de inmunoensayo competitivo quimioluminiscente en fase sólida (Immulite 2000 péptido-C Test) son de 1.1 ng/dl a 5.0 ng/dl en suero o plasma (heparinado).

²⁸ www.labtestonline.es consulta abril 2008

e) Pruebas complementarias.

Microalbuminuria.

La detección temprana de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus se ha convertido en un parámetro de gran utilidad para detectar daño renal incipiente; su utilidad clínica ya ha sido confirmada.

En la actualidad, la detección de microalbuminuria es un examen de rutina; debe realizarse a todos los pacientes con diabetes mellitus con el fin de actuar oportunamente, ya que el 45 % del total de ellos presentarán nefropatía y, de estos, dos terceras partes evolucionarán de manera lenta pero progresiva hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) en los siguientes cinco a veinte años;^[29] de hecho, la duración media entre el diagnóstico y la nefropatía clínica ha sido reportada en siete años para la diabetes mellitus tipo 1 y entre nueve y diez años para la diabetes mellitus tipo 2.^[30]

La utilidad clínica de la detección de microalbuminuria en pacientes diabéticos, para prevención de daño renal y lesiones cardiovasculares, es ya una realidad. Se han establecido normas para determinar los valores de microalbuminuria predictivos de daño, así como medidas terapéuticas para disminuir su progresión hacia proteinuria franca; la prevención del daño renal y de las alteraciones cardiovasculares propias de la diabetes mellitus ya es posible, detectando tempranamente microalbuminuria en los pacientes.

Microalbuminuria se define como la excreción urinaria persistente de albúmina que no puede ser detectada con métodos convencionales de diagnóstico.^[31] Se consideran valores positivos en el rango de 20-200 µg/minuto o 30-300 mg/24 horas.^[32] Por arriba de estos valores se considera proteinuria o macroalbuminuria. Es recomendable realizar este examen cada 6 meses; son necesarios 2 valores alterados para hacer el diagnóstico de nefropatía diabética incipiente.

La primera descripción de microalbuminuria se realizó en 1963 utilizando radioinmunoanálisis; posteriormente se utilizó el método de ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Actualmente se utilizan equipos con tiras reactivas para la detección de microalbuminuria. Los métodos son rápidos, se debe realizar con orina fresca. También se utiliza el método colorimétrico semicuantitativo de azul de bromofenol y otros métodos cuantitativos.

²⁹ Hoey H, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes I. *Diabetes Care* 24: 1923-1928. 2001.

³⁰ Mathiensen ER. The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: A 10 years prospective study. *Diabetic Med* 1995;12:482-487

³¹ Burtis C, Ashwood ER, Tietz WN. *Fundamentals of clinical chemistry* 5ta edition. W.B. Saunders Co., Toronto, 2001.

³² Calzada R, Altamirano N, Robles C, Franco A, Franco H. Sensibilidad y especificidad de la determinación semicuantitativa de microalbuminuria para el diagnóstico de nefropatía diabética. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*. 1994; 51: 174-178.

Una vez que se ha diagnosticado la presencia de microalbuminuria en un paciente con diabetes mellitus, la intervención es inminente, ya que es un marcador significativo en la disminución de la velocidad de filtración glomerular, propia de la nefropatía diabética.

Existen dos estrategias terapéuticas eficaces para reducir los niveles urinarios de albúmina y disminuir de manera significativa el daño renal. Estas estrategias se basan fundamentalmente en control estricto de la glucemia^[33] y tratamiento antihipertensivo, utilizando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

En todo paciente es conveniente vigilar estrechamente la función renal; para ello, se solicita una determinación aislada para microalbuminuria y, de ser necesario, la recolección de orina de 24 h para depuración de creatinina y determinación de proteínas y microalbúmina. La determinación de éstas en una muestra aislada de orina debe solicitarse cada año a partir del diagnóstico. Idealmente se solicita la primera orina de la mañana y se obtiene la relación albúmina/creatinina. Se consideran normales una relación albúmina/creatinina < 30 µg/mg (30 mg/24 h) o valores menores de 30 µg/min. El diagnóstico de microalbuminuria se establece con una relación A/C de 30 a 300 µg/ml (30 a 300 mg/24 h) en por lo menos dos determinaciones separadas en un lapso de tres meses y tras excluir otras causas para ésta, como infecciones urinarias o vaginales, embarazo, presencia de sangrado menstrual en el momento de tomar la muestra, estancia de pie en forma prolongada, elevadas cantidades de proteína en la dieta o un exceso de ejercicio. La microalbuminuria en diabetes mellitus es un marcador de mayor riesgo cardiovascular y en menor grado de nefropatía diabética incipiente. En caso de confirmarse la presencia de microalbuminuria debe solicitarse la recolección de orina de 24 h y valorar otros estudios adicionales, como un ultrasonido doppler renal. Proteinuria clínica.- cifras mayores de 300 µg/ml o 300 mg/24 h (el síndrome nefrótico se define como una excreción mayor de 3 g/24 h)^[34]

Examen General de Orina.

El análisis de orina realizado en el laboratorio clínico, puede proporcionar una información amplia, variada y útil del funcionamiento del riñón de un individuo y de las enfermedades sistémicas que pueden afectar este órgano excretor. Por medio de este análisis, es posible identificar tanto desórdenes estructurales (anatómicos) como desórdenes funcionales (fisiológicos) del riñón y del tracto urinario inferior, sus causas, y su pronóstico. La realización cuidadosa del examen de orina, por parte del laboratorio, ayuda al diagnóstico diferencial de numerosas enfermedades del sistema urinario.

³³ Halabe A, Gordillo G. Nefropatía y diabetes: ¿Qué se puede prevenir? Revista Médica La Salle. 1995; 16: 173-180.

³⁴ Pérez Sánchez P, Medrano Ortiz de Zarate M, Reza Albarrán A. Pruebas diagnósticas en Endocrinología. Sociedad Mexicana de Endocrinología. Año 2007.

Usualmente, los datos de laboratorio obtenidos por medio de este análisis, se logran sin dolor, daño o tensión para el paciente. Esta es la razón por la cual, la realización e interpretación correcta del análisis de orina, por parte del laboratorio permanecerá siempre como una herramienta esencial más no definitiva de la práctica clínica.^{[35][36]}

En la actualidad, se practican tres tipos de exámenes de orina:

- **Análisis de orina por tira húmeda:**

Empleado generalmente por los médicos en sus consultorios y por los pacientes en sus casas. El análisis de orina realizado con la tira húmeda es un ensayo de primera etapa para la detección y monitoreo de pacientes con anormalidades químicas. Los pacientes diabéticos a menudo monitorean permanentemente su propia enfermedad, buscando signos de glucosuria, proteinuria, e infecciones del tracto urinario, mediante pruebas realizadas en casa. Las tiras reactivas para uroanálisis son bases plásticas en las que hay adheridas diversas áreas reactivas para determinar glucosa, bilirrubina, acetona, densidad, sangre, pH, proteínas, urobilinógeno, nitritos y leucocitos.

Los resultados obtenidos por las tiras reactivas proporcionan información referente al metabolismo de carbohidratos, función hepática y renal, balance ácido-base e infecciones del tracto urinario. Las tiras reactivas están listas para utilizarse y son desechables. Estas pueden ser leídas visualmente aunque existen presentaciones que pueden ser leídas instrumentalmente empleando autoanalizadores. Las instrucciones deben seguirse correctamente, considerando los tiempos de espera para cada parámetro así como los procedimientos de almacenaje y utilización.

A continuación se describe el fundamento para la determinación de cada uno de los ensayos practicados con la tira reactiva Multistix 10 SG de laboratorio Ames-Bayer.

Glucosa:

Fundamento.

Esta prueba se basa en una doble reacción secuencial de enzimas. Una enzima, la glucosa oxidasa, cataliza la formación de ácido glucónico. Una segunda enzima, la peroxidasa, cataliza la reacción de peróxido de hidrógeno con un cromógeno de yoduro de potasio, el cual es oxidado produciendo colores, que van del verde al café.

Tiempo de lectura 30 segundos

³⁵ Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.

³⁶ Bilous R.W. Early diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes/ Metabolism Review* 1996; 12: 243-253.

Bilirrubina:

Fundamento.

Esta prueba se basa en el acoplamiento de la bilirrubina con la dicloroanilina diazotizada en un medio fuertemente ácido. El color es crema para resultados negativos y varía dentro de distintos tonos claros de color café para resultados positivos. Normalmente no se detecta bilirrubina en la orina, aún con los métodos más sensibles. Cualquier cantidad de bilirrubina se considera anormal y se requiere de una evaluación más profunda.

Tiempo de lectura 30 segundos

Cetona:

Fundamento.

Esta prueba se basa en la reacción del ácido acetoacético con el nitroprusiato de sodio. Las tiras AMES-Bayer no reaccionan con la acetona o ácido β -hidroxibutírico.

Las lecturas negativas producen un color café claro y las positivas, colores que van desde un color rosa hasta el púrpura. Las muestras de orina normal, generalmente dan resultados negativos para cetonas.

Tiempo de lectura 40 segundos

Sangre:

Fundamento.

Esta prueba se basa entre la similitud de la actividad de la peroxidasa y la actividad de la hemoglobina las cuales catalizan la reacción del di-hidroperóxido de di-isopropilbenceno y la 3-3',5-5'-tetrametilbencidina. El color resultante varía desde el naranja hasta el verde oscuro o azul en orinas con altos niveles de sangre. El color verde homogéneo indica la presencia de hemoglobina o mioglobina libre ya que la prueba es igualmente sensible a estas dos sustancias. El desarrollo de puntos verdes indica la presencia de eritrocitos intactos, la escala visual permite detectar trazas o cantidades moderadas de no hemolizados. Las reacciones que van desde trazas hasta alto pueden observarse con moteado proporcionalmente numeroso. Una concentración de hemoglobina de 0.015 a 0.062 mg/dl equivale a 5 – 20 eritrocitos intactos por microlitros.

Tiempo de lectura 60 segundos

Proteínas:

Fundamento.

Esta prueba se basa en el principio de error proteico de los indicadores. A un pH constante el desarrollo de cualquier color verde es debido a la presencia de proteína. El rango de colores va de amarillo para negativo pasando por amarillo-verde y verde a verde-azul para resultados positivos. Normalmente se excreta una pequeña cantidad de proteínas por el riñón, pero no se detecta por

métodos convencionales. Un color comparable a cualquier bloque de color mayor a de “trazas” indica proteinuria significativa.

Tiempo de lectura 60 segundos

Nitritos:

Fundamento.

Esta prueba depende de la conversión de nitratos (obtenidos de la dieta) a nitritos, por acción de bacterias Gram negativas en la orina. A pH ácido del área reactiva, los nitritos de la orina reaccionan con el ácido p-arsanílico para formar un compuesto de diazonio. Este compuesto a su vez se acopla con el 1,2,3,4-tetrahidrobenzo (h) quinolin-3-ol para producir un color rosa.

Tiempo de lectura 60 segundos

Leucocitos:

Fundamento.

Los leucocitos granulocitos contienen esterasas que catalizan la hidrólisis del derivado éster ácido aminopirrol, liberando 3-hidroxi 5-fenil pirrol. Ese compuesto de pirrol reacciona con una sal de diazonio. El color de la reacción negativa es crema y violeta para las reacciones positivas.

Tiempo de lectura 2 minutos

Urobilinógeno:

Fundamento.

Esta prueba se basa en una modificación de la reacción de Ehrlich, en la cual el p-dietilaminobenzaldehído en combinación con un intensificador de color reacciona con el urobilinógeno en medio fuertemente ácido. Los colores producidos varían de una tonalidad rosa pálida hasta rosa intenso. Esta área reactiva detecta urobilinógeno en concentraciones tan bajas como 0.2 mg/dl que aproximadamente equivale a 0.2 unidades Ehrlich. La ausencia de urobilinógeno no puede ser determinada por esta prueba. Los límites normales obtenidos con esta prueba varían de 0.2 a 1.0 mg/dl. Un resultado de 2 mg/dl representa la transición entre un estado normal y un patológico, debiendo someterse el paciente o la muestra a estudios posteriores.

Tiempo de lectura 60 segundos

pH:

Fundamento.

Esta prueba se basa en un principio de doble indicador que produce una amplia gama de colores. Cubriendo los límites de pH urinario por completo. Los colores desarrollados van del naranja al amarillo y del verde al azul. El área de prueba del pH mide valores de 5.0 – 8.5 en forma visual y de 5.0 – 9.0 en forma instrumental.

Tiempo de lectura 60 segundos

Gravedad Específica:

Fundamento.

Esta prueba se basa en el cambio aparente de pKa de ciertos polielectrolitos pre-tratados en relación con la concentración iónica. En presencia de un indicador, los colores varían desde un verde-azul oscuro en orinas con concentraciones bajas, pasando por tonalidades verde, hasta un verde-amarillo en orinas con altas concentraciones iónicas. Esta prueba permite la determinación de la gravedad específica de la orina entre 1.000 y 1.030.

Tiempo de lectura 45 segundos

Los valores mínimos detectables para la mayoría de las tiras se resumen en la tabla 12.

Tabla 12: Examen general de orina

| Valores mínimos detectables de las tiras reactivas | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|
| Área Reactiva | Tiempo de lectura | Sensibilidad |
| Glucosa | 30" | 75-125 mg/dl |
| Bilirrubina | 30" | 0.4-0.8 mg/dl |
| Cetona | 40" | 5-10 mg/dl (Acido acetoacético) |
| Sangre | 60" | 0.015-0.062 mg/dl (Hemoglobina) |
| Proteína | 60" | 15-30 mg/dl (Albúmina) |
| Nitritos | 60" | 0.06-0.1 mg/dl (Ion nitrito) |
| Leucocitos | 2' | 5-15 células / μ l |
| pH | 60" | 5.0-8.5 |
| Densidad | 45" | 1.000-1.030 |

(fuente: Inserto tiras reactivas Multistix 10 SG. Bayer)

- Análisis microscópico del sedimento urinario:

El examen microscópico del sedimento se realiza en campo claro o contraste de fases, para verificar hematuria, piuria, cilindruria, cristaluria, y otros signos. Por medio de este simple examen de orina, se pueden detectar y monitorear muchas entidades que afectan al riñón y al tracto urinario inferior.

- Citodiagnóstico de la orina:

Ha ganado aceptación médica como un análisis nuevo, más sensible en el diagnóstico de ciertas patologías renales y del tracto urinario inferior. Como este análisis requiere mayor inversión de tiempo debido a la preparación de coloraciones, debe reservarse para pacientes sintomáticos con enfermedades renales, del tracto urinario inferior, o neoplasias. Este análisis especializado ha reemplazado al recuento de Addis (estimación cuantitativa de la excreción celular urinaria), proporcionando información secuencial del progreso o regresión de muchas de las patologías renales o del tracto urinario inferior.

Colesterol total, LDL, HDL y Triacilgliceroles.

El colesterol elevado en sangre es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Los estudios demuestran que al reducir el colesterol en sangre se reduce considerablemente el riesgo de padecer enfermedades del corazón.

El colesterol es una sustancia grasa (un lípido) presente en todas las células del organismo. El hígado elabora todo el colesterol que el organismo necesita para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. Al ingerir alimentos de origen animal, tales como carne, huevos y productos lácteos, introducimos colesterol adicional en el organismo. Aunque a menudo atribuimos la elevación del colesterol en sangre al colesterol que contienen los alimentos que consumimos, la causa principal de este aumento es, en realidad, la grasa saturada. La materia grasa de los lácteos, la grasa de la carne roja y los aceites tropicales tales como el aceite de coco son algunos alimentos ricos en grasa saturada.

El colesterol viaja a través del fluido sanguíneo adosado a moléculas portadoras, incluyendo dos muy importantes: la lipoproteína de alta densidad (HDL) y la lipoproteína de baja densidad (LDL). Una prueba de sangre de colesterol mide la cantidad total de colesterol lipoproteínico, como también los valores relativos de HDL y LDL. Un nivel relativamente alto de HDL, también conocido como colesterol “bueno”, parece tener cierto efecto protector contra la enfermedad cardiovascular; los altos niveles de LDL, también conocido como colesterol “malo”, se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca.^[37]

Las pautas establecidas en julio del año 2004 por el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (National Cholesterol Education Program) fijan rangos para los niveles de colesterol y recomiendan que las pruebas periódicas comiencen a ser efectuadas a partir de los 20 años de edad. En la Tabla 13 se muestran los valores de referencia establecidos por la NCEP en el año 2004.

³⁷ Devlin M. Thomas. Bioquímica, Libro de texto con aplicaciones clínicas. Ed. Reverte, 4^{ta} edición. México, 2004. Pag. 745-747

El ensayo del colesterol involucra reacciones enzimáticas secuenciales. La enzima colesterol esterasa hidroliza los esteres de colesterol a colesterol y ácidos grasos libres. El colesterol oxidasa entonces oxida al colesterol para formar 4-colestenona y peróxido de hidrógeno. La peroxidasa cataliza la oxidación con peróxido de hidrógeno de 4-aminofenazona con la subsecuente copulación de p-hidroxibenzensulfonato. El producto final es un colorante quinoneimina el cual absorbe a 520 nm. La intensidad de color a 520 nm es directamente proporcional a la concentración de colesterol en el suero.^[38]

Tabla 13: Rangos de colesterol establecidos por Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education Program) del 2004

| Colesterol Total | |
|-------------------------|--------------|
| < de 200 mg/dl | Deseable |
| 200 – 239 mg/dl | Mediano alto |
| ≥ 240 mg/dl | Alto |

| Colesterol LDL | |
|-----------------------|--------------|
| < de 100 mg/dl | Óptimo |
| 100 – 129 mg/dl | Casi óptimo |
| 130 – 159 mg/dl | Mediano alto |
| 160 – 189 mg/dl | Alto |
| ≥ 190 mg/dl | Muy alto |

| Colesterol HDL | |
|---|----------------------|
| < de 40 mg/dl hombres < 45 mg/dl mujeres | Indicador de riesgo |
| 40-55 mg/dl hombres 45-65 mg/dl mujeres | Niveles aceptables |
| > 55 mg/dl hombres > 65 mg/dl mujeres | Pronóstico favorable |

(fuente: Programa Nacional de educación sobre el Colesterol 2004)

³⁸ Método para determinación de colesterol en sangre, Inserto Bio-Systems código 111805, Bio-Systems Reagents & Instruments

Los triacilgliceroles son sintetizados “*de novo*” en las células epiteliales del intestino mediante la esterificación de los ácidos grasos y el glicerol formado a partir de alfa-glicerolfosfato.^[39] Una vez formados, se combinan con otros lípidos y lipoproteínas en ensamblajes complejos conocidos como quilomicrones, que son liberados desde el epitelio intestinal al sistema circulatorio. Las concentraciones séricas elevadas de triacilgliceroles están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, pancreatitis y diversos trastornos genéticos de las lipoproteínas.

Los triacilgliceroles son grasas que suministran energía a los músculos. Al igual que el colesterol, son transportados a las células del organismo por las lipoproteínas de la sangre. Una alimentación alta en grasas saturadas o hidratos de carbono puede elevar los niveles de triacilgliceroles. Las personas con niveles elevados de triacilgliceroles a menudo son obesas o tienen niveles bajos de colesterol HDL, presión arterial alta o diabetes, todos ellos factores de riesgo cardiovascular. Los niveles muy elevados de triacilgliceroles (más de 1000 mg/dl) pueden producir dolor abdominal y una enfermedad potencialmente mortal del páncreas denominada pancreatitis.^[40]

Se han descrito métodos tanto químicos como enzimáticos para determinar las concentraciones séricas de triacilgliceroles. Los métodos químicos son complejos, requieren de la extracción y purificación de la muestra antes de ser cuantificados.^[41] Fossati y Prencipe^[42] describieron un procedimiento totalmente enzimático y con un solo reactivo. El método emplea glicerol fosfato oxidasa en una reacción Trinder modificada y es tanto rápida como sensible. El equipo de triacilgliceroles de DCL (Diagnostics Chemicals Limited) es una modificación de este método.

Los triacilgliceroles séricos son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos por efecto de la lipasa. En presencia de ATP y glicerol cinasa (GK) el glicerol es fosforilado a glicerol-1-fosfato. El glicerol-1-fosfato es oxidado entonces por la glicerol fosfato oxidasa para producir peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno ocasiona un acoplamiento oxidativo del p-clorofenol y 4-aminoantipirina produciendo el complejo quinoneimina de color rojo. El aumento en absorbancia a 520 nm debido a la formación del colorante quinoneimina, es directamente proporcional a la concentración de triacilgliceroles en la muestra.

A continuación se citan las reacciones químicas llevadas a cabo en la determinación de triacilgliceroles.

³⁹ Guyton C. Arthur. Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana, 5^{ta} edición. 1977. pag. 878-885

⁴⁰ Kahn R, Buse J, Ferranini E. The metabolic syndrome: time for critical appraisal. Diabetes care 2005;29:2289-2304

⁴¹ Argeri Lopardo. Análisis de orina, Fundamentos y Práctica. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1993.

⁴² Strasinger S.K. Líquidos Corporales y Análisis de Orina. Editorial El Manual Moderno. México 1991.

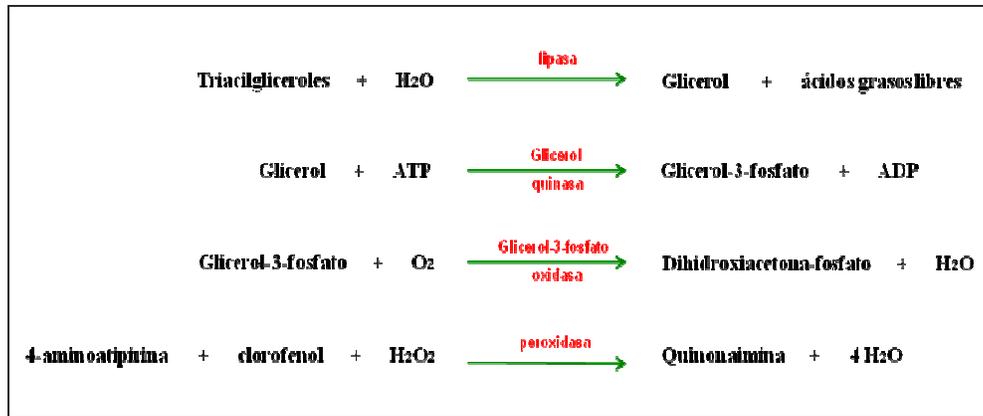


Tabla 14: Rangos de triacilgliceroles establecidos por Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education Program) del 2004

| Triacilgliceroles | |
|--------------------------|-----------|
| < 150 mg/dl | Normal |
| 150 – 199 mg/dl | Limitrofe |
| 200 – 499 mg/dl | Alto |
| ≥ 500 mg/dl | Muy alto |

(fuente: Programa Nacional de educación sobre el Colesterol 2004)

f) Diagnóstico genético.

Las enfermedades genéticas humanas son el resultado de la presencia de mutaciones en uno o más genes. Como resultado de lo anterior, en el individuo que porta estos genes mutantes se producen procesos fisiológicos anormales que dan lugar a enfermedades genéticas como son: diabetes, hemofilia, fibrosis quística entre otras.

Uno de los propósitos del diagnóstico genético es conocer la presencia de los genes mutantes en los individuos que los llevan, haciendo uso para ello de los genes humanos normales y funcionales aislados en el laboratorio.

El desciframiento del genoma humano ha permitido identificar muchos polimorfismos genéticos, que son responsables de la individualidad genética de cada ser humano y también de su particular predisposición genética a contraer enfermedades. La detección y el diagnóstico temprano de estas diferencias representan un cambio cualitativo en la práctica médica, ya que permitirá a cada individuo diseñar una estrategia de vida, incluyendo el posible tratamiento médico, más adecuado y más individual para contender sus enfermedades genéticas presentes y futuras. Lo anterior es particularmente importante para aquellos individuos cuyas familias hayan mostrado una mayor susceptibilidad a contraer una cierta enfermedad, debido a la presencia de uno o varios polimorfismos genéticos específicos.

Debido a la gran cantidad de genes involucrados en las enfermedades genéticas (más de mil genes) el diagnóstico genético todavía no representa una herramienta de usos cotidiano, en particular en países en vías de desarrollo como México.^[43] La identificación a través del programa del genoma humano (PGH), de genes y de las mutaciones correspondientes, ha permitido el diagnóstico de un número creciente de enfermedades mendelianas, así como la detección de portadores asintomáticos. Aún en individuos que tienen la enfermedad, el diagnóstico puede hacerse antes de que se presenten las manifestaciones clínicas. De hecho, la pregunta diagnóstica en la práctica actual de la medicina “¿Qué enfermedad tiene esta persona?” será remplazada por la pregunta orientada a la prevención “¿Cual persona puede llegar a tener esta enfermedad?”^[44]

Por supuesto, lo anteriormente señalado será posible sólo a futuro, cuando las nuevas investigaciones así lo permitan. El “Proyecto Genoma Humano” fue la llave que abrió la puerta a una nueva era en el campo de la genómica. En el año 2008 se ha iniciado el “Proyecto de los 1000 Genomas”^[45], que va permitir ampliar de manera descomunal nuestro conocimiento sobre el genoma humano y cuyos resultados podrían servir en el futuro para predecir en cada persona el riesgo de padecer enfermedades, la sensibilidad a los factores ambientales y la capacidad para responder a los fármacos. Este proyecto es un esfuerzo de un consorcio internacional y que implicará la secuenciación de los genomas de al menos 1000 personas de distintas etnias a lo largo y ancho del planeta. Estas personas serán anónimas y entre las poblaciones cuyo ADN será secuenciado en el Proyecto 1000 Genomas están las de Yoruba en Ibadán, Nigeria; japoneses en Tokio; chinos en Beijing; toscanos en Italia; indios Gujarati en Houston; y la gente de la antigua África en el sureste de Estados Unidos

El objetivo es generar la base de datos más detallada y de mayor utilidad médica hasta la fecha sobre la variación genética humana. El proyecto será llevado a cabo con el soporte de tres instituciones: el Wellcome

⁴³ Bolívar Zapata F. Biología Molecular y Clonación, www.bibliojuridica.org/libros.pdf Consultado febrero 2008

⁴⁴ De Céspedes M. Carlos. Genoma humano, Perspectivas y Realidades. [www.geosalud.com/genoma humano/genomahumanoymedicina.htm](http://www.geosalud.com/genoma_humano/genomahumanoymedicina.htm). Consulta febrero 2008.

⁴⁵ <http://www.1000genomes.org>

Trust Sanger Institute (Hinxton, Inglaterra), el Beijing Genomics Institute (Shenzen, China) y el National Human Genome Research Institute, que forman parte del NIH (National Institutes of health, USA)

Es sabido que más del 99 % de la secuencia del genoma humano es idéntica entre dos individuos cualesquiera. Sin embargo, la pequeña fracción del genoma con variaciones entre los individuos puede explicar las diferencias en la susceptibilidad a una enfermedad, en respuesta a fármacos o en la reacción de factores ambientales. El “Proyecto de los 1000 genomas” tratará de establecer un mapa del genoma humano que incluya la descripción de la mayor cantidad posible de variaciones en el mismo, mejorando en forma espectacular la información obtenida con el Proyecto Genoma Humano HapMap.

El proyecto de los 1000 Genomas es muy ambicioso, donde se requerirá una inversión de aproximadamente 50 millones de dólares, 3 años para su culminación, y donde los resultados obtenidos serán accesibles gratuitamente para todos los investigadores del mundo. Se puede asegurar que un proyecto de este tipo no era viable hace dos años, pero gracias a los sorprendentes avances en la tecnología de la secuenciación, la bioinformación y el genoma de las poblaciones, ahora podrá estar al alcance de la mano. Ofrecerá una idea de las variaciones de ADN bio-médicamente importantes a un nivel de detalle sin precedentes, se va avanzar en la elaboración de un instrumento que extenderá ampliamente y acelerará los esfuerzos para descubrir más factores genéticos responsables de enfermedades humanas.

CAPÍTULO XXII

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad que hasta el momento no tiene cura pero si es posible controlarla y/o retardar su aparición. Está considerada una pandemia por el grave problema de salud que representa; sus complicaciones disminuyen importantemente la calidad de vida de quien la padece y ocasiona un elevado gasto tanto a nivel personal como en los servicios de salud gubernamentales; por ello, el objetivo principal de su tratamiento es obtener el mejor control glucémico posible; como se mencionó, el estudio UKPDS demostró que dicho control glucémico limita las complicaciones microvasculares de la diabetes.

El mantener niveles de glucosa adecuados resulta en un número significativo de casos, una medida difícil de alcanzar a largo plazo; sin embargo, los objetivos del tratamiento están encaminados a prevenir la enfermedad y aliviar tanto los síntomas como las complicaciones de la diabetes mellitus.^[1]

En el manejo cotidiano de la diabetes mellitus intervienen varios factores, entre ellos, el plan de alimentación, ejercicio, medicamentos orales, insulina, actitud del equipo de salud para enseñar las herramientas de autocontrol y finalmente la educación y motivación del paciente.^[2] De lo anterior deriva, que existen dos tipos de tratamiento, estos son: tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico. A continuación se detalla cada uno de ellos.^[3]

a) Tratamiento no farmacológico.

Plan inicial de educación.

El objetivo de la educación en diabetes es promover los cambios en la conducta del paciente, para que así pueda tomar mejores decisiones en cuanto a la enfermedad, contribuir a la disminución de complicaciones crónicas y mejorar la calidad de vida. El paciente debe tener conocimiento de:

¹ Alpizar Salazar Melchor. Guía para el manejo integral del paciente diabético. Pag. 25-30

² Aguilar Salinas Carlos. Boletín de práctica médica efectiva. Pag. 3

³ Mazze R, Strock E, Simonson G, Bergenstal R, Rodríguez-Saldaña J: Manejo de diabetes por etapas, Guía Rápida. Prevención, detección y tratamiento de diabetes en adultos, 4ª Edición, México, Matrex. Salud, 2006

- Definición de diabetes (¿qué es, y en qué consiste?).
- Consecuencias de la diabetes (complicaciones agudas y crónicas).
- Tratamiento de la diabetes.
- Utilidad de la nutrición.
- Utilidad del ejercicio.
- Utilidad de la terapia farmacológica y uso de insulina.
- Importancia del control de otros factores de riesgo cardiovascular.
- Médicos e instituciones a las que puede acudir en caso de urgencia.
- Sociedades de apoyo a pacientes con diabetes.
- Importancia del plan de alimentación.

Plan inicial de alimentación.

El objetivo del plan de alimentación (“dieta” o plan dietético”) es disminuir el peso del paciente, mantener en control los niveles de glucemia y las cifras de presión arterial. Sobre esto, se requiere orientar acerca de:

- Horario, cantidad y consumo actual de alimentos, incluyendo bocadillos y golosinas entre comidas.
- Explicar la importancia de la nutrición sobre el éxito del plan general de tratamiento.
- Asignarle prioridad a las preferencias personales, familiares y conyugales.
- Acordar adopción en la medida de las posibilidades del paciente, reforzar cambio en preferencias.

Nota: La Asociación Americana de Diabetes establece que del 100 % del total de las calorías de la dieta, 15 a 20 % debiera proceder a partir de las proteínas y 10 % o menos a partir de las grasas saturadas, dejando

libertad para distribuir el resto de las calorías entre carbohidratos y grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, dependiendo de la valoración nutricional del paciente y las metas individuales del tratamiento: Estas recomendaciones fueron hechas por el programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-III).

Una dieta reductiva común consiste en la alimentación con una menor cantidad de calorías. La cantidad de calorías debe establecerse para cada individuo. Ha dado buenos resultados que se fijen consumos calóricos totales semanales y no se esclavice a límites calóricos diarios. También ha dado buenos resultados la conducción de un registro diario de alimentación para mantener el control.

Los parámetros que se consideran para prescribir un plan de alimentación adecuado son: edad, género, peso razonable (no necesariamente el ideal), estado nutricional, actividad física, alimentos de preferencia, estilo de vida, tipo de diabetes, esquema de tratamiento, tipo de tratamiento, cifras de tensión arterial, nivel de lípidos, pruebas de funcionamiento renal, etcétera; así como la respuesta individual al tratamiento nutricional de acuerdo a las metas bioquímicas que se pretenden lograr.

A continuación se enumeran las cantidades aproximadas de calorías requeridas por los diferentes grupos de individuos considerando las actividades de éstos:

Tabla 15: Estimación de requerimientos energéticos diarios

| | |
|---|----------------------------------|
| hombres con actividad física normal o mujeres físicamente activas | 30 calorías / Kg peso ideal |
| mujeres con actividad física normal, hombres con vida sedentaria o mayores de 55 años activos | 25 – 28 calorías / Kg peso ideal |
| mujeres sedentarias, adultos mayores de 55 años sedentarios | 20 calorías / Kg peso ideal |
| mujeres embarazadas (1er trimestre) | 28 – 32 calorías / Kg peso ideal |
| mujeres embarazadas (2do trimestre) | 36 – 38 calorías / Kg peso ideal |
| mujeres lactando | 36 – 38 calorías / Kg peso ideal |

(fuente: programa Roche cuida tu azúcar. Laboratorios Roche México)

Plan inicial de ejercicio.

El ejercicio es benéfico para cualquier persona, ya que están ampliamente comprobados sus efectos sobre la función cardiovascular, tensión arterial, metabolismo de carbohidratos y concentración de lípidos, además, producen una mayor sensación de bienestar en las personas que lo realizan de manera regular.

Hasta el momento, muchas campañas para reducir la obesidad y la diabetes tipo 2 han centrado sus esfuerzos en recomendar el ejercicio físico; sin embargo, no se ha insistido suficientemente en la necesidad de reducir el sedentarismo. En comparación con otras actividades sedentarias, tales como corte y costura, juegos de mesa o la lectura, mirar televisión es la que se acompaña del menor índice metabólico y se ha asociado a la obesidad en niños.

Se puede afirmar, por tanto, que el sedentarismo, particularmente el hábito de mirar televisión por largo tiempo, está asociado tanto al riesgo de obesidad como de diabetes tipo 2. Los resultados de estudios realizados en una muestra muy extensa, tanto en sentido numérico como geográfico, dentro de los Estados Unidos, indican que incluso el ejercicio físico ligero y moderado puede disminuir considerablemente el riesgo de estas afecciones y que se debe hacer un mayor hincapié no sólo en la práctica del ejercicio, sino en la eliminación de los hábitos de sedentarismo.

b) Tratamiento farmacológico.

La terapia utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 empieza siempre con un plan de alimentación, un plan de ejercicios y desde luego la educación e información general sobre el padecimiento; sin embargo, la dificultad extraordinaria para modificar los hábitos de vida, aunado a la evolución progresiva de la diabetes, obligan a la adición de fármacos cuyo objetivo fundamental es el control de la glucemia; con relación a esto, cabe mencionar que la historia natural progresiva de la diabetes tipo 2 con deterioro al paso del tiempo requiere un tratamiento más activo progresivamente para mantener el control glucémico,^[4] de hecho, las conclusiones que ofreció el estudio UKPDS fueron las siguientes:^[5]

- Importancia del control agresivo de la tensión arterial y la glucemia en la DM2.
- Cualquiera de los tratamientos estudiados puede ser usado (insulina o sulfonilureas) para el control glucémico, ofreciendo mayores ventajas la metformina en pacientes obesos.

⁴ Riddle M. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care* 25:395-396. 2002

⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

- La metformina se recomienda como terapia de primera línea en pacientes obesos ante el fracaso de la dieta.
- El tratamiento combinado añadiendo metformina a sulfonilureas requiere posteriores estudios.
- Tanto los beta bloqueadores como los IECA proporcionan protección en los pacientes hipertensos con DM2.
- Tanto el control glucémico intensivo como el control de la tensión arterial intensivo son costo-efectivos.
- El tratamiento intensivo no afecta la calidad de vida

En relación a los fármacos utilizados en la actualidad se puede citar que se emplean para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 medicamentos orales que han sido clasificados en dos clases terapéuticas,^[6] estas son:

- Hipoglucemiantes orales (Secretagogos de insulina):
Son medicamentos que estimulan a las células β del páncreas para incrementar la liberación de insulina aún a niveles bajos de glucosa e inhiben la producción hepática de glucosa. Dentro de este grupo se encuentran las sulfonilureas y las meglitinidas.
- Antihiperglucemiantes:
Algunos de estos fármacos que no tienen ninguna acción sobre las células β del páncreas y que poseen mecanismos de acción diferentes, así por ejemplo, los inhibidores de las α -glucosidasas actúan a nivel intestinal retrasando la absorción de los carbohidratos, disminuyendo la disponibilidad de los monosacáridos en la luz intestinal; las biguanidas, posee capacidad para disminuir la producción hepática de glucosa y la resistencia a la insulina, también disminuye el apetito y la absorción intestinal de glucosa, así como también actúan favoreciendo la sensibilidad de los receptores de insulina hacia la misma y favorecer la capacidad de unión insulina-receptor. Finalmente las tiazolidinedionas, actúan sobre los receptores activadores de de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR-gama), los cuales regulan la transcripción y activación de genes que

⁶ Bailey C.J New pharmacological approaches to glycemic control. Diabetes Rev 1999;7:94-113

disminuyen la resistencia a la insulina, principalmente en tejido adiposo y músculo y con menor efecto en la producción hepática de glucosa.^[7]

Actualmente se está empleando una nueva clase terapéutica para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2, ésta es la correspondiente a inhibidores de la enzima dipeptil peptidasa 4.^[8] Abundando en este punto, a continuación se hace una breve descripción de las incretinas.

Las incretinas son hormonas glucoreguladoras producidas por el intestino^[9] y como respuesta a la ingestión de nutrientes incluyendo glucosa, grasas y fibra dietética.^[10] La función principal de estas hormonas es favorecer la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa plasmáticos son elevados, de esta forma, favorecen la homeostasis de la glucosa; sin embargo, el tiempo de vida media de estas hormonas es muy corta debido a que son inactivadas por la enzima dipeptil peptidasa 4 (DPP-4) justamente como una respuesta del organismo ante la disminución de la glucosa plasmática, este es el mecanismo fisiológico de la glucoregulación. Hoy en día se están empleando dentro del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 productos que actúan inhibiendo a la enzima DPP-4, de esta forma, la secreción de insulina no es limitada y por tanto, puede llevar a cabo su función sin verse menoscabada en su acción.

Finalmente, como parte de tratamiento farmacológico de la diabetes se menciona a la insulina exógena. Por muchos años, la insulina se obtenía del páncreas de res y cerdo, presentando por ello una serie de inconvenientes entre ellos las reacciones alérgicas ocasionadas por impurezas. Desde los años 70's y con el perfeccionamiento de la tecnología microbiológica, permitieron avances en los estudios de biotecnología de tal manera que a principio de los años 80's se tuvieron disponibles comercialmente las primeras insulinas.^[11] El advenimiento de las técnicas de ADN recombinante ha permitido la creación de una fuente ilimitada de insulina semi-sintética con características estructurales idénticas a la producida por el hombre.

Inicialmente se sintetizaban por separado las cadenas A y B por una cepa no patógena de E coli en la que se había insertado fragmentos de ADN con la información para producir la estructura de la insulina humana. Las cadenas así formadas, se unían por métodos bioquímicos para producir la estructura íntegra de la hormona.

⁷ Hernandez-Jimenez S, Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez F. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. Rev. Endocrinología y Nutrición. 2002;10(2):69-76

⁸ Monografía Januvia (Sitagliptina). Laboratorio Merck-Sharp-Dohme Año 2007

⁹ Mellier JJ, Nauck Ma Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 18:587-606

¹⁰ Baggio LL, Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. Best practice rest clin Endocrinology Metabolism 2004; 18:531-554

¹¹ Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C. Diabetes Actualidades Terapéuticas. Editorial Medicina y Mercadotecnia, S.A. de C.V. 1era edición 2005. Tomo IV

Esta insulina se comercializó durante los años 1982-1986. Después se obtuvieron insulinas “humanizadas” o semi-sintéticas por medio de la sustitución de la alanina de la molécula de insulina porcina por treonina en la porción B29 y por inserción de plásmidos con la información genética para la síntesis de proinsulina no humana en la levadura del pan con una modificación translacional del péptido resultante para producir la insulina humana.

Actualmente la insulina biosintética se produce por medio de la inserción de información genética a la E coli para la obtención de la molécula completa de proinsulina. Después de la transcripción y la traducción, la proinsulina obtenida es purificada y tratada enzimáticamente (con carboxipeptidasa B y tripsina) para producir la insulina humana y péptido C. ese proceso permite el doblamiento natural postraslacional de la molécula de insulina y asegura que se produzca la estructura tridimensional adecuada.^[12]

En condiciones normales un sujeto sano secreta diariamente 40 unidades de insulina^[13] la producción basal controla la producción hepática de glucosa para mantener el equilibrio en el consumo de glucosa del SNC y otros tejidos. La secreción posprandial de insulina estimula el consumo y almacenamiento de glucosa, e inhibe la producción hepática de glucosa. En individuos con DM1 la dosis de insulina administrada debe cubrir el equivalente a la secreción basal y las necesidades de insulina posprandial.

Existen diferentes tipos de insulinas, dependiendo de su duración de acción, éstas pueden clasificarse en:

- Insulina de acción rápida.
- Insulina de acción lenta.
- Insulina de acción intermedia.
- Insulina de acción ultra rápida.
- Premezclas de insulinas.

Muchos fármacos se están estudiando intensamente con el fin de incrementar el arsenal terapéutico en diabetes mellitus. Se espera en el futuro, que una gran cantidad de fármacos se utilicen en la clínica, con la

¹² Gómez Pérez F., Aguilar Salinas C. Diabetes Actualidades Terapéuticas. Editorial Medicina y Mercadotecnia, S.A. de C.V. 1era edición 2005. Tomo IV (tratamientos-insulinas)

¹³ Alpizar Salazar M. Guía para el manejo integral del paciente diabético. El Manual Moderno 1era Edición. México 2001. Pag. 10-15

esperanza de tener efectos benéficos tanto en la calidad como en la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad. Dentro de los fármacos en estudio actualmente, podemos citar: inhibidores de la digestión y absorción intestinal, suplementos de fibra dietaria, inhibidores de la digestión de carbohidratos, secretagogos de insulina, potenciadores de la secreción de insulina, inhibidores de la fosfodiesterasa, drogas insulnomiméticas, sensibilizadores de insulina entre otros.^[14]

El objetivo del empleo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos es lograr el control de la diabetes, en la tabla 16 se muestra de manera resumida los diferentes fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus así como sus acciones.^[15]

La respuesta del organismo a drogas y medicamentos varía entre personas, y existe evidencia de que estas variaciones, que incluyen dosis-respuesta y efectos adversos, se deben en parte a variaciones en los genes que producen las enzimas que metabolizan los fármacos. Este campo está siendo objeto de intensas investigaciones por parte de la industria farmacéutica, con el objeto de determinar si es posible predecir cuál será la respuesta a un fármaco en un paciente dado, según su tipo de constitución genética. Para ello se requiere determinar las enzimas relevantes en el metabolismo de las diferentes drogas, encontrar los genes que las producen y estudiar la respuesta a las drogas en función de las variaciones en esos genes. Esta actividad ha generado una nueva disciplina, la farmacogenómica; aunque todavía se debate si efectivamente este enfoque encontrará aplicación práctica en medicina.

El conocimiento del genoma y el proteoma humano facilitará desarrollar nuevas drogas, más potentes y específicas contra aquellos blancos proteicos ya conocidos. Sin embargo, este conocimiento también permitirá seleccionar un conjunto más amplio de genes y sus proteínas que pudieran ser blanco específicos de los actuales y de nuevos productos farmacéuticos para el tratamiento más efectivo de muchas enfermedades.

De esta realidad surge la terapia génica, como una herramienta orientada a curar las deficiencias genéticas. Esta metodología implica introducir una o varias copias de genes normales para sustituir la función de genes ausentes o mutantes en los cromosomas de las células de enfermos, para así curar la enfermedad. En el momento actual los esfuerzos correctivos de terapia génica están orientados a introducir genes normales o mensajeros antisentido en las células somáticas del organismo que presentan alguna deficiencia genética.

¹⁴ Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C. Diabetes Actualidades Terapéuticas. Editorial Medicina y Mercadotecnia, S.A. de C.V. 1era edición 2005. Tomo V

¹⁵ Vademécum Farmacéutico IPE. 15^{va} Edición. Editorial Multicolor, S.A. de C.V. Año 2007.

Tabla 16: Principales fármacos empleados en diabetes mellitus y sus acciones

| Fármaco | Acciones |
|--|--|
| Metformina | Disminuye la producción hepática de glucosa Aumenta el metabolismo intracelular de glucosa Baja la frecuencia de producción de hipoglucemia Produce disminución moderada de peso |
| Insulina | Aumenta la oxidación y el consumo de glucosa Disminuye la producción hepática de glucosa |
| Secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas) | Aumentan la secreción de insulina por las células β Aumentan la sensibilidad periférica por la insulina Incrementan la concentración plasmática de insulina Producen hipoglucemia Producen aumento de peso |
| Tiazolidinedionas (Glitazonas) | Aumentan la sensibilidad periférica a la insulina Reducen el hiperinsulinismo; reducen la resistencia a la insulina Aumentan la captación periférica de glucosa Reducen la gluconeogénesis hepática No producen hipoglucemia Efecto antioxidante Reducen las cifras de triacilgliceroles |
| Inhibidores de la α -glucosidasa | Disminuyen la digestión de carbohidratos Retardan la absorción de carbohidratos Reducen la glucemia posprandial No modifican la producción de insulina No Producen hipoglucemia |
| Inhibidores de DPP-4 | Potenciador de incretinas Aumenta secreción de insulina y disminuye secreción de glucagón Suprime la producción de glucosa hepática Facilita captación de glucosa en tejidos periféricos |

(fuente: Vademécum Farmacéutico IPE)

Resulta importante resaltar que el grupo del consorcio Internacional para la secuencia del genoma humano reporta en su artículo publicado en Nature, un primer conjunto de 18 nuevas proteínas con dominios receptores aparentes para diferentes moléculas, tales como la dopamina y factores de crecimiento tipo insulina, entre otros, que pudieran ser blanco de estos y otros productos. Indudablemente, el desarrollo de nuevas drogas, a través del enfoque y apoyo de la ciencia genómica y en particular de la farmacogenómica, abrirá una rica avenida para el desarrollo de nuevos medicamentos.

Por otro lado, el uso de la información de los polimorfismos genéticos, a nivel de cada individuo, permitirá también conocer las diferencias entre las variedades funcionales de cada uno de los genes humanos, que se conocen como alelos de este gen. Estas diferencias son las responsables en muchas ocasiones, a través de la presencia en las células de proteínas ligeramente modificadas, de las diferentes susceptibilidades a las enfermedades y también de las diferencias en cuanto a la acción de los medicamentos.

A través de la identificación de estas diferencias presentes en cada individuo en las proteínas que funcionan como receptores de drogas o transductores de señales, se podrá modular la concentración y/o afinidad de los medicamentos, inclusive al grado de diseñar drogas específicas para cada individuo, dependiendo del alelo particular que se tenga.^[16] La farmacogenómica tendrá un desarrollo de modo que se contará con un más amplio arsenal terapéutico con medicamentos más efectivos y con pocos o nulos efectos secundarios. Se llegará a prescribir medicamentos “a la medida” de cada paciente.^[17]

La identificación de alteraciones biológicas básicas, originada en mutaciones de genes específicos, permitirá que el tratamiento con medicamentos, se haga en forma dirigida, neutralizando las alteraciones causales y modificando favorablemente para el paciente el curso de su enfermedad en forma más efectiva que los tratamientos de la medicina actual, generalmente orientado al alivio de los síntomas.^[18]

Es preciso tener en cuenta que el tema de los medicamentos depende fundamentalmente de los intereses y prácticas comerciales de la industria farmacéutica, y todavía no está claro si la fragmentación del mercado para sus productos puede ser de su interés^[19]. Entre tanto, la mayoría de los ensayos clínicos de nuevas drogas incluyen ahora la obtención de una muestra de ADN de los participantes, para ser analizados en los casos de falta de respuesta adecuada o reacciones adversas, y evaluar si estas situaciones están asociadas a variaciones genéticas específicas. De ser así, habrá que hacer una prueba genética previa a los pacientes, para predecir la

¹⁶ Bolívar Zapata F. Biología Molecular y Clonación, www.bibliojuridica.org/libros.pdf Pag. 30-33. Consultado febrero 2008.

¹⁷ Soberón Acevedo G. México en el Umbral de la Era Genómica. Pag. 4 www.funsalud.org.mx- Consultado enero 2008

¹⁸ De Céspedes M. Carlos. Genoma humano, Perspectivas y Realidades. [www.geosalud.com/genoma humano/genomahumanoymedicina.htm](http://www.geosalud.com/genoma_humano/genomahumanoymedicina.htm). Consulta febrero 2008.

¹⁹ Horrobin, D.F., Innovation in the pharmaceuticals Industries, J R Soc Med 93:341-345. 2000

respuesta y determinar si se puede administrar la droga y en que dosis. Si bien, esto parece sencillo, los problemas prácticos y éticos de implementación son innumerables.

Finalmente y resumiendo, el tratamiento de la diabetes implica 4 aspectos que sin lugar a dudas representaran el éxito de la terapia misma: Estos cuatro aspectos se resumen en la siguiente tabla 17:

Tabla 17: Abordaje terapéutico en diabetes mellitus

| Abordaje terapéutico | |
|---|--|
| Plan de nutrición | Todos los pacientes |
| Actividad física y ejercicio | Todos los pacientes |
| Educación en diabetes | Todos los pacientes |
| Tratamiento farmacológico Secretagogos Anti-hiperglicémicos Insulina | Diabetes tipo 2 Diabetes tipo 2 Diabetes tipo 1, 2 y gestacional |

(fuente: Aguilar Salinas C. Práctica Médica Efectiva. INSP 2006)

Desde luego, independiente del tratamiento farmacológico que se haya empleado (aunado a la terapia no farmacológica) se recomienda llevar a cabo con cierta periodicidad pruebas de laboratorio para monitorear el adecuado control de la diabetes mellitus.

CONCLUSIONES

La modernidad y adelantos tecnológicos se están acercando cada día más a los países en vías de desarrollo; por otro lado, se observa una creciente migración de los habitantes de zonas rurales hacia las grandes ciudades en busca de oportunidades de trabajo, de centros educativos y una diversidad de situaciones que en sus poblaciones no encuentra; es decir la migración obedece a situaciones económicas, sociales, culturales y demográficas. Todo esto conlleva a proporcionar a dichos pobladores una serie de satisfactores que en sus localidades de origen no existen; por ejemplo, empleos mejor remunerados, mejores oportunidades de estudio, servicios de salud más adecuados, y en general artículos personales que pudieran hacer la vida más cómoda. Sin lugar a dudas, todo individuo tiene el derecho de satisfacer sus necesidades, sin embargo, el precio que se está pagando es muy alto. Ahora se sabe que el desarrollo económico de una población se acompaña del franco deterioro de la salud de sus habitantes, pues prevalecen en consecuencia situaciones poco favorables para el mantenimiento de la salud; ejemplo de ello es que, en este tipo de sociedades más desarrolladas el índice de sedentarismo así como la mala alimentación están provocando que cada día haya más individuos obesos y esta patología desencadena otras como la diabetes mellitus que como sabemos, es un problema de salud a nivel mundial.

En algunas mujeres y durante su embarazo o en el periodo de lactancia se han presentado ambientes negativos tales como la mala alimentación, la desnutrición y el estrés; sin lugar a dudas, estos son factores negativos que inducirán a una programación de desarrollo alterada con la consecuente afectación de estructuras de la economía que son esenciales para un desarrollo saludable de la nueva y subsecuentes generaciones. Desafortunadamente, en países como México, donde la pobreza extrema es amplia, este tipo de situaciones seguirá incrementándose mientras no se adopten medidas correctivas que vayan dirigidas a mejorar las condiciones de calidad de vida nuestras mujeres mexicanas.

La diabetes mellitus es una patología cuya prevalencia va en aumento debido a las condiciones de vida que prevalecen en nuestra sociedad, particularmente por la falta de ejercicio y los malos hábitos alimenticios; sin embargo, la incidencia de la diabetes obedece también a factores genéticos que son muy frecuentes en la población latina. En relación a la genética de la diabetes mellitus, hasta hoy en día no han podido ser identificados todos los genes involucrados en la etiopatogenia de diabetes mellitus. Dichos genes han sido investigados a través de la búsqueda de mutación en genes que codifican proteínas que actúan en la vía de acción de la insulina. El receptor de la hormona que media la primera etapa de su acción constituye el sitio más lógicamente probable para que asienten las mutaciones que originan las formas genéticas de diabetes

mellitus tipo 2. Se han identificado mutaciones del gen del receptor de insulina y agrupado en dos clases: a) mutaciones que disminuyen el número de receptores de insulina expresados en la superficie celular, y b) mutaciones que merman la función del receptor al disminuir la afinidad de la insulina por dicha estructura, o al inhibir la actividad de la tirosinasa del receptor. Esta última es necesaria para mediar la acción de la insulina, por lo cual es lógico buscar mutaciones en genes que codifican proteínas que son fosforiladas por el receptor señalado. La identificación de genes predisponentes para la diabetes mellitus resulta por demás complicada debido a que es una patología poligénica y multifactorial, por ello mismo, hay que considerar con cautela todos los resultados positivos tempranos en relación con cualquier gen o locus (identificado como predisponente) mientras su autenticidad no sea corroborada por estudios en la misma población o en otra, así como también mientras no se aporten pruebas de un defecto funcional en el producto del gen mutante.

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno genético complejo porque es poligénico y heterogéneo. Es probable que los genes que intensifican la predisposición a la enfermedad incluyan los que intervienen en el desarrollo del páncreas, la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa, y muestran superposición con los que incrementan la predisposición a la obesidad. Tal vez las mutaciones en algunos genes son características de poblaciones particulares, mientras que otras ocurren en forma más amplia en varias poblaciones. Además, la expresión fenotípica de una mutación particular puede variar de una población a otra (incluso de un individuo a otro en la misma población) según los antecedentes genéticos y diferencias en el entorno y el comportamiento.

Además de los factores genéticos, se han observado ciertos factores de riesgo que incrementan la prevalencia de esta patología, por tanto, es recomendable y deseable establecer oportunamente un esquema para evaluar esos posibles riesgos y sobre todo detectarlos a tiempo para evitar que puedan evolucionar hasta fallas francas en la economía humana y así, prevenir la discapacidad y muerte prematura de gran cantidad de personas no sólo en México sino a nivel mundial.

La diabetes mellitus es un padecimiento que se presenta hoy en día en una gran parte de la población no sólo de México, sino del mundo, de tal suerte que se ha considerado una pandemia. Es sorprendente como la prevalencia así como su elevado índice de mortalidad van en aumento, pero lo más sorprendente, es como falta interés y ocupación por parte de la población en general para prevenir esta patología o bien para retrasar su aparición. Está por demás demostrado que la falta de ejercicio y las “malas maneras de vivir” son factores determinantes para el desarrollo de la diabetes mellitus; sin embargo, vemos como la falta de actividad física (sedentarismo) y el índice de obesidad en México van en aumento, de tal suerte que México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en obesidad.

Millones de pesos son erogados por los gobiernos municipales, estatales y federal en el tratamiento y control de la diabetes mellitus, sin embargo, cualquier cantidad económica dispuesta para este fin no se equipara con los daños en la salud de millones de pacientes diabéticos. Amputaciones, ceguera, insuficiencia renal crónica,

pie diabético y muerte son la consecuencia de un mal manejo del paciente diabético. La vida y la salud no tienen precio.

El costo que representa para las instituciones de salud así como para los familiares de los pacientes diabéticos y para los pacientes mismos es realmente elevado, es por ello que deben atenderse y prevenirse las complicaciones presentes y futuras, es recomendable y deseable la información y educación en diabetes, así como mejorar las condiciones adversas que puedan desencadenar este padecimiento.

Sin lugar a dudas, el laboratorio de análisis clínico representa una gran herramienta para el diagnóstico y control de la diabetes mellitus, sin embargo, habrá que estar atentos al tipo de estudio que sea solicitado por el clínico ya que existen diferentes pruebas de laboratorio que no se utilizan y por tanto se está desaprovechando una gran oportunidad de llevar a cabo un diagnóstico más oportuno, completo y certero. Así mismo, se deberá tener en cuenta que algunas pruebas complementarias de laboratorio son esenciales para diagnóstico de complicaciones de la diabetes mellitus o bien para valorar los riesgos de complicaciones cardiovasculares.

El uso de fármacos ha dado hasta ahora excelentes resultados en la prevención, control y tratamiento de la diabetes mellitus, sin embargo, aún se observa una falta de apego en la administración de estos, quizá por desconocimiento por parte de los pacientes o quizá por negligencia; de cualquier forma, se deberá hacer hincapié al paciente diabético que la terapia farmacológica sigue siendo de gran utilidad en el control de la diabetes mellitus, pero que sin lugar a dudas, los cambios de estilos de vida son la pieza fundamental para evitar o retrasar la enfermedad o bien las complicaciones derivadas de este problema de salud. Es indudable que la industria farmacéutica dispone de millones de dólares anualmente para la investigación y desarrollo de nuevos y mejores fármacos, por lo que esperamos que año tras año los pacientes diabéticos dispongan de mejores recursos terapéuticos.

Desde que los hombres y mujeres de ciencia decidieron investigar el genoma humano y desarrollar técnicas que le permitieron identificar genes e introducir fragmentos de ADN en dicho genoma, se ha creado toda una expectativa; primeramente por lo sorprendente del derroche científico, tecnológico y económico que implica el trabajo con material genético; aunado a esto, por los resultados positivos que indudablemente se están observando y que seguramente al paso del tiempo serán más frecuentes. Sin embargo, también es cierto que este desarrollo de la ciencia va de la mano con el interés y preocupación de investigadores y sociedad en general al tener conciencia de la viabilidad y factibilidad de modificar genéticamente las células, lo cual puede resultar con consecuencias tanto sociales, como éticas y jurídicas; de hecho, ya se han establecido debates sobre si es o no conveniente patentar el uso comercial de las secuencias de genes humanos y de poner a disposición la información sobre genética humana, así como corregir defectos genéticos de forma que podría transmitirse de generación en generación. También es cierto que hay que destacar la relevancia que tiene el proyecto genoma humano en cuanto a que traería conocimientos y abriría nuevas puertas a la ciencia del mañana, pero será necesario delimitar los procesos de estudio según el derecho a la dignidad humana. En

fin podemos decir que la realización de la investigación del genoma humano, permite asumir muchas consideraciones, entre las cuales podemos nombrar a manera de conclusión que:

- Las investigaciones acerca del genoma suponen un aporte importante en torno al, futuro genético del ser humano.
- El aporte de las deducciones realizadas a partir del estudio de la cadena de ADN permitirán mejorar la calidad de vida hombres y mujeres desde la perspectiva de la salud.
- Los estudios acerca del genoma suponen una relación de carácter científico tecnológico.
- Los estudios en torno al genoma supondrán la curación de enfermedades que han estado afectando al hombre (cáncer, HIV-SIDA, diabetes mellitus entre otras).
- Permitirá mejorar la estructura física de hombres y mujeres, de tal suerte que los hagan más fuertes y resistentes a enfermedades, y más productivos.

El uso de la tecnología genómica permitirá el desarrollo de nuevos fármacos, diseñados específicamente para sujetos con ciertas características genéticas, de tal suerte que estos nuevos fármacos estarán hechos a la medida de dichos sujetos. Así mismo, esta tecnología permitirá también el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, particularmente en individuos genéticamente propensos al desarrollo de patologías como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y depresión entre otras.

BIBLIOGRAFÍA

- Acha-Orbea H, McDevitt HO. The first external domain of the non-obese diabetic mouse class II, 1-A beta chain is unique. *Proc natl Acad Sci USA* 1987;84:2435
- Ackermann M Amanda, Gannon Maureen. Molecular regulation of pancreatic β cells mass development, maintenance and expansion. *Journal molecular Endocrinology*; 2007;38:198-206
- Aguilar Salinas C. *Boletín de Práctica Médica Efectiva*. INSP
- Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosina thriphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*. 1999; 20:101-35.
- Alpizar Salazar M. *Guía para el manejo integral del paciente diabético*. El Manual Moderno 1era Edición. México 2001.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl 1): S4-S36. 2005
- American Diabetes Association 2001. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*;24(supl 1): S77-S79.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30:S42-S47, 2007DOI:10.2337/dc07-S042© 2007
- American Diabetes Association. Report of the expert committee of the diagnosis and classification of diabetes mellitus (Committee report) *Diabetes care* 1998;21, S5
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl.1):S4-S41.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 29 (Suppl 1): S43-S48, Jan 2006
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC. Efect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counter-regulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901
- Andreasson K, Galuska D- Decreased insulin stimulated 3-O-methylglucose transport in vitro incubated muscles strips from type 2 diabetic subject. *Acta Physiology Scand* 1991; 142:255-260.
- Annual Review del Colegio de Medicina Interna. Editorial Intersistemas, S.A. 2005
- Argeri Lopardo. *Análisis de orina, Fundamentos y Práctica*. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1993.
- Arner P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of thiazolidinedionas. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-145

- Arredondo A. / Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 27: 104-109. 2004
- Atlas de la Diabetes. Federación Internacional de Diabetes. (www.eatlas.idf.org) (consultado diciembre 2007)
- Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet* 1998; 351: 737-42
- Backer JM, Kahn CR, Cahill DA. Receptor-mediated internalization of insulin requires a 12-amino acid sequence in the juxtamembrane region of the insulin receptor β subunit. *J Biol Chem* 1990;265:16450-16454
- Baggio LL, Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Best practice rest clin Endocrinology Metabolism* 2004; 18:531-554
- Bailey C.J New pharmacological approaches to glycemic control. *Diabetes Rev* 1999;7:94-113
- Baker R John, Metcalf A Patricia, Johnson N Roger, Newman David and Rietz Peter. Use of protein-based standards in colorimetric determination of fructosamine in serum. *Clin Chem* 1985;31:1550-1554
- Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61
- Bergsten P. Pathophysiology of Impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metabolism Review* 2000; 16:179-191
- Berkow R, Andrew J. Fletcher. *The Merck Index of diagnosis and therapy. Sixteenth Editon.* Merck Research Laboratories, Rahway, N.J. Pag. 1126-1130
- Bertram J, Baur M. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Histocompatibility testing.* 1984:348
- Bilous R.W. Early diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes/ Metabolism Review* 1996; 12: 243-253.
- Boden G, Chen X. Effects of 48 hours fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 1995; 44:1239-1242.
- Bogardus C, Lillioja S, Stone K, Mott D. Correlation between muscle glycogen synthetase activity and in vivo insulin action in man. *J Clinic Invest* 1984;73:1185-1190
- Bolívar Zapata F. *Biología Molecular y Clonación*, www.bibliojuridica.org/libros.pdf
- Bonner-Weir S, Trent DF. Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose induced insulin release.) *Journal Clinic Investigation* 1983; 71:1544-1553.
- Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cell. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;11:375-378
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-1625
- Bruttomessod A, Pianta A, Mari A, Valerio A. Restoration of early rise in plasma insulin levels, improve the glucose tolerance of type 2 diabetic patient. *Diabetes* 1999;48:99-105

- Burt A.D., McSween R.N.M., Peters T.J., y Simpson K.J. Hígado graso no alcohólico: Causas y Complicaciones. En Tratado de Hepatología Clínica Tomo II. Edición española. Masson – Salvat Medicina 1993
- Burtis C, Ashwood ER, Tietz WN. Fundamentals of clinical chemistry 5ta edition. W.B. Saunders Co., Toronto, 2001.
- Cabo H. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Piel 1996;11:135-141
- Calles-Escandón J, Robbins DC. Lost of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. Diabetes 1987;36:1167-1172
- Calzada R, Altamirano N, Robles C, Franco A, Franco H. Sensibilidad y especificidad de la determinación semicuantitativa de microalbuminuria para el diagnóstico de nefropatía diabética. Boletín Médico Hospital Infantil de México. 1994; 51: 174-178.
- Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. Immunology Today 1993;14:349
- Carrascosa A, Yaste D. Leptina: Una hormona del tejido adiposo. Rev. Chil 1999;26:1
- Carruthers A. Facilitated diffusion of glucose. Physiology Review 1990;70:1,135-1,176
- Castro E, Ruiz de Galarreta L. Diccionario alfabético bioquímica y biología molecular, <http://www.biorom.uma.es> 2004
- Ceriello A, Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is it Time to Treat? Diabetes 2005; 54(1): 1-7
- Chobanian AB, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), JAMA 2003; 289:2560-72
- Clark A. / Saad M.F. / Nezzar T. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non diabetic Pima Indians. Diabetología 1990; 33:285-289
- Cleaver O, Melton D. Endothelial signaling during development. Nature medicine 2003;9:661-668
- Collins FS, Galas D. 1993. A New five year plan for the U.S. Human Genome Project. Science. 282: 43-46
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. Nature 2003;422:835-847
- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. Science 2003;300:286-290
- Conceptos básicos de nutrición e hidratación. www.conade.gob.mx.
- Conncanon P, Gogolin-Ewens KJ. A second generation screen of the human for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature Genet 1998;19:292
- Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic β -cells. Nature. 1984;311:271-3.
- Cuellar A, Martínez C, Guzmán A. Endocrinología Clínica. Editorial El Manual Moderno. 2da Edición.

- Czech MP, Corvera S. Signaling mechanism that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999;274:1865-1868
- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994;371:130
- Davis TM, Millins H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Internal Medicine* 1999;24;159(10):1097-1103
- De Céspedes M. Carlos. Genoma humano, Perspectivas y Realidades. www.geosalud.com/genoma humano/genomahumanoymedicina.htm.
- De Fronzo R.A. / Bonadonna R.C./ Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 1992; 15:318-368
- De Fronzo R.A. / Ferrannini E / Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non –insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-395
- Devlin M. Thomas. Bioquímica, Libro de texto con aplicaciones clínicas. Ed. Reverte, 4^{ta} edición. México, 2004. Pag. 745-747
- Diabetes prevalence. International Diabetes Federation. www.idf.org,
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30:S42-S47, 2007 DOI: 10.2337/dc07-S042
- Díaz-Grávalos G.J., Palmiro-Fernández G., Casado Górriz I., Arandia-García M., Portuburu M.M., Vázquez-Fernández L. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico de diabetes mellitus en el área rural de Ourense, España. *Revista Española de Salud Pública*. 80: 1: 67-75. 2006.
- Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. Mortalidad 1996. Subsecretaría de coordinación y desarrollo, Secretaría de Salud. México 1997.
- Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación: Breviario Estadístico Sectorial (boletín de información estadística no. 11 1991). Subsecretaría de coordinación y desarrollo, Secretaría de Salud, México 1992.
- Dobbins RL, Chester M.W. Circulating fatty acids are essential for efficient glucose stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998; 47:1613-1618
- Dronge A. Diabetes Control Benefits Surgery. *Archives of Surgery* 141: 375-380. 2006.
- Durán Varela B, Rivera Chavira B, Franco Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. 2001;43(3):233-236
- Ellis BA, Poynt A. Long chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *American Journal Physiology* 2000; 279:554-560.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Secretaría de Salud México.
- Epigenética. La ciencia del cambio. *Environmental Health Perspectives*. Rev. Ciencia y Trabajo 2006, 21:A160-A169.

- Erlich HA, Bugawan TL. HLA-DQ sequence polymorphism and genetic susceptibility to insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1990;39:96
- Fajans, SS, Conn JW. Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment in: Leibel BS, Wrenshall GA. *On the nature and treatment of diabetes* (excerpta medica, chapter 46;serial 84, New York International Congress 1965:641
- Feling P, Bergman M., The endocrine pancreas: Diabetes mellitus in: *Endocrinology and metabolism* 3^{ra} edición, Mc Graw Hill, New York 1995, pag. 1197-1250
- Field JD. Hypoglycemia, definition, clinical presentations, classification and laboratory test. *Clin Endocrinol Metab* 1989;18:27
- Flakoll PJ, Carlson MG, Cherrintong AD: Acción fisiológica de la insulina. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. Editores, *Diabetes mellitus. Fundamentos y clínica*, 2^{da} edición México, Mc Graw Hill 2003
- Flax H. / Frank M. / Matthews D.R. Obesity plays a critical role in the modulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia* 1990; 33-85
- Flores H, Palacio A, Tamariz L. *Diabetes Voice*, mayo 2008;vol 53: numero especial
- Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *New England Medicine* 1989;309:159
- Fraser RJ; Horowitz M; Maddox AF; Harding PE; Chatterton BE; Dent J . Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33 (11):675-80 1990 Nov
- Froguel P, Velho G. Molecular Genetics of Maturity-onset Diabetes of the Young. *Trends Endocrinol Metab.* 1999 May;10(4):142-146
- Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra M, Ferré Masferrer M. *Códex del laboratorio Clínico*. Editorial Elsevier, S.A. España 2003.
- Gabbay KH. Hyperglycaemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. *Annual review Medicine* 1975;26:521-536
- Garber Alan J. Diabetes mellitus. En: Stein HH *medicina interna*. 3 edición, Ed. Salvat. Barcelona, España 1992:2224-2252
- Gaster M. Handberg A. Glucose transporte expression in human muscle fibers. *J. appl physiol* 2000;279:E529-538
- Glaser B, Neshet R. Improved beta cell function after intensive insulin treatment in severe non insulin dependent diabetes. *Acta Endocrinology* 1988; 118:365-373.
- Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C. *Diabetes Actualidades Terapéuticas*. Editorial Medicina y Mercadotecnia, S.A. de C.V. 1era edición 2005.
- Gómez Pérez, FJ /Epidemiología de la diabetes en México. Editorial Avances en diabetes, primera edición 1999.

- Gonen G, Rubenstein AH, Horwitz DL, Blix PM. Clinical significance of C-peptide, in: Baba S, Kaneko T, Yanaihara N, editors. Proinsulin, insulin and C-peptide. Amsterdam: Excerpta Medica 1979;246-253
- González Chávez A. Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del Síndrome Metabólico. Revista Mexicana de Cardiología 2002;13:4-30
- González M.J., García B. Neri. Prevalencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos y del anticuerpo antiinsulina en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten a la red de diabetes de la ciudad hospitalaria “Dr. Enrique tejada” (CHET). Salud on line 2003;7:2(2-1-DM2)
- Grey HM, Kubo RT, The small subunit of HLA antigens is beta-microglobulin. J Exp Med 1973;138:1608
- Guerre – Millo M. Les transporteurs d’hexoses. Medicine/Sciences 1995;11:1,111-1,119
- Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus Revista Médica Uruguay. 16: 58-75. 2000.
- Guideline for Management of Postmeal Glucose, International Diabetes Federation, 2007
- Guyton C. Arthur. Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana, 5^{ta} edición. 1977.
- Halabe A, Gordillo G. Nefropatía y diabetes: ¿Qué se puede prevenir? Revista Médica La Salle. 1995; 16: 173-180.
- Halter JB, Gaf RJ, Porter D. Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. J clinic endocrinology Metabol 1979;48:946-954
- Ham W. Arthur. Tratado de Histología. Editorial Interamericana 7ma edición. 1975:22, 637-61
- Handberg A, Vaag A. Expression of insulin regulate glucose transporters in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. Diabetología 190; 33:625-627.
- Harper ME, Ullrich A, Saunders GF. Localization of the human insulin gene to the distal end of short arm of chromosome 11. Proc. Natl. acad. Sci., 1981;78(7):4458-4460
- Harris MI, Flegal KM. Prevalence of diabetics, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S., adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518
- Harrison’s Principles of Internal Medicine sixteenth Edition 2005 McGraw-Hill New York.
- Hashimoto L, Habita C, Beressi JP. Genetic mapping of a susceptibility locu for insulin-dependent mellitus on chromosome 11q. Nature 1994;371:161
- Hernandez-Jimenez S, Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez F. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. Rev. Endocrinología y Nutrición. 2002;10(2):69-76
- Hoey H, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes I. Diabetes Care 24: 1923-1928. 2001.
- Horrobin, D.F., Innovation in the pharmaceuticals Industries, J R Soc Med 93:341-345. 2000

- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599
- Howard C.F. Longitudinal studies of the development of diabetes in individual *Macaca nigra*. *Diabetología* 1986; 29:301-306
- <http://www.seedo.es/Newsletter/Num002/PRE.HTM> Leptina y metabolismo de la glucosa en el hígado de rata.
- <http://www.1000genomes.org>
- Hu B, Frank, et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289: 1785-1791.
- Hubbard SR, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human IR. *Nature* 1994;372:746-754
- Hunter S.J. / Atkison A.B. Association between insulin secretory pulse frequency and peripheral insulin action in NIDDM and normal subjects. *Diabetes* 1996; 45:683-686
- IMSS, Dirección de prestaciones médicas, División técnica en información estadística en salud. www.imss.gob.mx
- Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958: 7–25
- Jiménez Sánchez G, Childs B, Valle D . Human disease genes. *Nature* 2001;409:853-855.
- Jonhson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1982;127:87-95
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304
- Kahn S.E. The importance of beta cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism* 2001; 86:4047-4058.
- Kandel ES, Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res* 1999;253:210-229
- Kaplan A. Glucose. Kaplan et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton* 1984;1032-1036
- Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT 2 to the brush-border membrane. *Biochemistry Journal* 2000;350:155-162
- Kelley DE, Mokan M. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *Journal Clinic Investigation* 1993; 92:93-98.
- Khan CR, Banting Lecure. Insulin action, diabetogenesis, and the causes of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066
- Kida Y, Nyomba BL, Mott DM. Defective insulin response of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase in insulin resistant humans. *J Clin Invest* 1991;87:673-679

- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 295: 417-20. 1976.
- Kosaka K, Kuzaya T. Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes in independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980; 18:23-28.
- Koya D, King GL. Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47(6):859-866
- Laguna J, Piña E. *Bioquímica de Laguna. El Manual Moderno*, 5^a edición, 2002.
- Lang DA, Matthews DR, Peto J, Tuner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentration in humans beings. *N England J Med* 197;301:1023-1027 plasma insulin
- Lara Esqueda A. Programa del adulto y del anciano. Secretaría de Salud. Comunicado de prensa No. 740 diciembre del 2005.
- Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;243:588-597
- Leahy JL, Bonner-Weir G.C. Beta cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: current ideas on mechanism of impaired glucose induced insulin secretion. *Diabetes Care* 1992; 15:442-455.
- Lee J, Pilch PF, Shoelson SE, Scarlata SF. Conformational changes of the IR upon insulin binding and activation as monitored by fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* 1997;36:2701-2708
- Lee Y, Hirose H, Ohneda M. Beta cells lipotoxicity in the pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-β cell relationship. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10878-10882
- LeRoith Derek/Taylor Simeon I. / Olefsky Jerrold M. *Diabetes Mellitus Fundamentos y Clínica*. Philadelphia Lippincott-Raven, 2007.
- Lester E. The clinical value of glycated haemoglobin and glycated plasma protein. *Ann Clin Biochem* 1989;26:213-9.
- López Villa JC. La transición epidemiológica : los nuevos perfiles de México. *Ciencia Médica* 1994; 1:11-17.
- Lorenzo A. / Razzaboni B. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368:756-760
- Lubert Stryer. *Biochemistry*. WH Freeman and Co. 4^{ta} edición. New York 1999.
- Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulated translocation of glucose transporters GLUT 4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:5817-5821
- MacKinnon R. Nothing automatic about ion-channel structures. *Nature*. 2002; 416:261-2
- Manual de entrenamiento Laboratorios Silanes, S.A. Capítulo complicaciones de la diabetes mellitus.
- Marino PL. *Medicina crítica y terapia intensiva*. Editorial panamericana. 1993;430-441. Buenos Aires, Argentina

- Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediantin glucose induced desensibilization of glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in induction of insulin resistance. *Journal Biol Chem* 1991;1266(8):4706-4712
- Mason B, Matsuyama J, Jue S. Adherence consistency across treatment regimens. *Latters Diabetes Care* 1994;17:347-348.
- Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE. Characterization of a major protein in GLUT-4 vesicles. *J Biol Chem* 1994;6:6,089-6,092
- Mathews Chistopher A, Van Holde KE, *Bioquímica*. 1998 1 edición, Mc Graw Hill, Madrid España.
- Mathiensen ER. The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: A 10 years prospective study. *Diabetic Med* 1995;12:482-487
- Matthews DR. Oscillatory insulin secretion: a variable phenotypic marker. *Diabetic Medicine* 1996; 13:53-58
- Mazze R, Strock E, Simonson G, Bergenstal R, Rodríguez-Saldaña J: Manejo de diabetes por etapas, Guía Rápida. Prevención, detección y tratamiento de diabetes en adultos, 4ª Edición, México, Matrex. Salud, 2006
- Mc Garry JD, Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*;2002;51:7-18
- Mellier JJ, Nauck Ma Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. Best practice & research *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 18:587-606
- Méndez JD. Productos de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gaceta Medica Mexicana* 2003,139:49-54
- Menjivar M., Rodríguez-Trejo A. Transcription factors of páncreas development and diabetes. *Transworld Research Network* (2008):1-20
- Método para determinación de colesterol en sangre, Inserto Bio-Systems código 111805, Bio-Systems Reagents & Instruments
- Método para determinación de hemoglobina glicosilada en sangre, Inserto Bio-Systems código 11044, Bio-Systems Reagents & Instruments.
- Moe OW, Berry CA, Rector FC. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, choride and water. In: Brenner; ed. *The Kidney*, 6 ed. Philadelphia: Saunders
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
- Monografía Januvia (Sitagliptina). Laboratorio Merck-Sharp-Dohme Año 2007
- Morel JP, Dorman JS, Todd JA. Aspartic acid at position 57 of the DQ beta chain protects against type 1 diabetes: a family study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8111
- Mulder H, Holst LS. Hormone sensitive lipase, the rate limiting enzyme in triglyceride hydrolysis is expressed and active in beta cells. *Diabetes* 1999; 48:228-232

- Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction in: Diego RW, Methods in enzymology. San Diego, Academic Press, 1987;335
- Nelson L. David / Cox M. Michael. Lehninger Principles of Biochemistry Worth Publishers, 3^{ra} Edition, Año 2000.
- Nephropathy in diabetes. Diabetes Care, vol. 27, supplement 1, S79-S83. 2004
- Nerup J, Olatz P, Anderson A. HLA antigens and diabetes mellitus. Lancet 1974;2:864
- Norma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. Nature. 1983;305:147-8.
- Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad.
- Organización Panamericana de Salud. Fisiología de la absorción intestinal de agua, electrolitos y macronutrientes. En: Manual de tratamiento de la diarrea. Washington DC. Serie Paltex no. 131987:4-20
- Pacheco L. Daniel, Bioquímica estructural y aplicada a la medicina. I.P.N. 1^{ra} edición, México 2001.
- Patti ME, Hahn CR. The insulin receptor: a critical link in glucose homeostasis and insulin action. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1998;9:89-109
- Pérez Sánchez P, Medrano Ortiz de Zarate M, Reza Albarrán A. Pruebas diagnósticas en Endocrinología. Sociedad Mexicana de Endocrinología. Año 2007.
- Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 1967;46:1954:1962
- Pierce A. Benjamín. Genética, un enfoque conceptual. Editorial Panamericana, 2^{da} edición, México 2005,
- Porte D. / Kahn S. Beta cells dysfunction and failure in type 2 diabetes: Potential mechanisms. Diabetes 2001; 50S:160-163
- Porte D. Beta cells in type 2 diabetes mellitus. Diabetes 1991. 40:166-180
- Pratley R.E. / Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetología 2001; 44:929-945.
- Quiroz Gutiérrez F. Anatomía Humana. Editorial Porrúa 15va edición. Tomo 3.
- Rahbar, S. The Discovery of Glycated Hemoglobin a Major Event in the Study of Non enzymatic Chemistry in Biological Systems. Annals of the New York Academic Sciences 1043: 9-19. 2005.
- Randle PJ, Garland PB. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1:7285-7289.
- Rhodes C.J / Alarcon C. What beta cells defect could lead to hiperproinsulinemia in NIDDM ? Diabetes 1994; 43:511-517
- Riddle M. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. Diabetes care 25:395-396. 2002

- Rifkin H, Porte D. Diabetes mellitus. Theory and practice. 4a. edición. Nueva York: Elsevier, 1990:357-377, 634-650,850-855.
- Ríos Torres JM. Epidemiología de la diabetes en México. Diabetes Actualidades Terapéuticas. 2005 Tomo I.
- Rodríguez Saldaña J, Mejía Pedraza B. Boletín Práctica Médica Efectiva. Instituto Nacional de Salud. Agosto 2006
- Rodríguez-Villalobos E, Ramírez-Barba EJ, Cervantes Aguayo F, Vargas-Salado E, Ávalos-Muñoz ME. Incidencia y progresión de la retinopatía diabética en diabetes mellitus tipo 2, a seis años. Diabetes Hoy Med Sal 2004;5:1262-1273
- Ronningen LS, Iwe T, Halstensen TS. The amino acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain and susceptibility to develop insulin-dependent diabetes mellitus. Hum Immunology 1991;26:215
- Rosas GJ, Zacarías CR. Grupo Consenso en Prevención de Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2. Revista Endocrinología y Nutrición 2004;12:s45-s49
- Rossetti L, Shulman GI. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. Journal Clinic Investigation 1987; 80:1037-1044.
- Routine Prenatal Care, Health care Guideline. Institute for clinical systems improvement. September 2001. www.icis.org
- Roy S, Mc Pherson RA, Apolloni A, Yan J, Lane A, Clyde-Smith J- 14-3-3 facilitates Ras-dependent Raf-1 activation in vitro and vivo. Mol Cell boil 1998;18:3947-3955
- Rull JA, Gómez Pérez F, Ríos JM. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. New Horizons in Diabetes mellitus and Cardiovascular Diseases. Schwartz CJ, Born GVR Eds. Londres, Current Science Ltd 1995; 64-74.
- Schreuder G, Tilanus M. HLA-DQ polymorphism associated whit resistance to type 1 diabetes mellitus detected with monnuclear antibodies, isoelectric point differences and restriction fragment length polymorphisms. J Exp Med 986;164:938
- Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana. 2000. NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. México, Diario Oficial de la Federación. Octubre 2000.
- Seltzer H.S / Alen E.W. Insulin secretion in response to glycemic stimuli: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus Journal Clinic Investigation 1967; 46:323-335.
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporter and insulin action. N Engl J Medicine 1998;341:248-257
- Shimabukuro M, Zhou YT. Fatty acid induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 9:2498-2502
- Shin BC, Fujikura K, Suzuki T, Tanaka S. Glucose transporter GLUT-3 in the rat placental barrier: a possible machinery for the transplacental transfer of glucose. Endocrinology 1997;138:3397-4004
- Shulman GI, Rothman DI. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non insulin dependent diabetes by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. New England Journal Medicine 1990; 322:223-228.

- Sierra ID. Estados metabólicos nutricionales. En: Sierra ID. Metabolismo de los carbohidratos y su importancia clínica. 2da edición Bogotá, Col. Editorial Kimpres 1999
- Simmons RA. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes; the role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res* 2007;61:64R-67R
- Simón E, Del Barrio, A.S. Leptina y Obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (Supl. 1): 53-64
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products; a review, *Diabetologia* 2001;44:129-146
- Soberón Acevedo G. México en el Umbral de la Era Genómica. <http://www.funsalud.org.mx>.
- Soon H. Song. Early-onset type 2 diabetes mellitus: A condition with elevated cardiovascular risk ? *Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):315-322.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al.. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-74
- Stein DT, Esser V. Essentiality of circulating fatty acid for glucose stimulated insulin secretion in fasted rats. *Journal Clinic Investigations* 1996; 97:2728-2735
- Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl acad Sci.*, 1967;57:473-480
- Strasinger S.K. Líquidos Corporales y Análisis de Orina. Editorial El Manual Moderno. México 1991.
- Stryer Lubert. Biochemistry. Editorial Reverté, S.A. 4^a edición, Año 1995
- Tartaglia L.A. *The leptin receptor.* *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
- The Diabetic Control and Complication Trials Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 1993; 329: 977-86.
- The Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasificación of diabetes Mellitus. *Diabetes care* 20;1183-1197, 1977
- Thompson AL, Cooney GL. Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid induced insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49:1761-1765.
- Tierney, L. et al. Diagnóstico Clínico y Tratamiento, 2000. 35^a Ed. El Manual Moderno.
- Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ-beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependet diabetes mellitus. *Nature* 1987;329:559
- Trivelli LA, Ranney HN, Lai H. Hemoglobin component in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:355-57.
- Trucco G, Fritsch R, Giorda R. Rapid detection of IDDM susceptibility using amino acid 57 of the HLA-DQ beta chain as a marker. *Diabetes* 1989;38:1617

- Trucco M, Ball E. RFLP analysis of DQ beta chain gene:work.shop in: Albet ED, Baur MP, Mayr WR. Histocompatibility testing: Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:860
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-62.
- Turk E, Wright EM. Membrane topology motifs in the SGLT cotransporter family. *J Memb Biology* 1997;159:1-20
- UK Prospective Diabetes Study (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
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 1985;313:756-761
- Unger R.H. How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends Endocrinology Metabolism* 1998; 7:276-282
- Unger RH, Oci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15:312-321.
- Vaag A, Henriksen J.E. Decreased insulin activation of glycogen syntetase in skeletal muscle in young non obese Caucasian first degree relatives of patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Journal Clinic Investigation* 1992; 89:782-788.
- Vademécum Farmacéutico IPE. 15^{va} Edición. Editorial Multicolor, S.A. de C.V. Año 2007.
- Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C and Brombacher PJ. Influence of variation in albumin or total-protein concentration on serum fructosamina concentration. *Clini Chem* 1986;32:1610
- Vázquez RM, Escobedo de Peña J. Análisis de la mortalidad por diabetes en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1979-1987). *Rev Med IMSS* 1990;28:157-70
- Velázquez A. 1994. La herencia y el ambiente en la nutrición. *Cuadernos de Nutrición* 17 (2): 21-28
- Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Verchere C.B. / D'Álessio D.A. Islet amyloid formation associated with hyperglycemia in transgenic mice with pancreatic beta cell expression of human islet cell amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93:3492-3496
- Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973
- Waddell ID, Zomerschoe AG, Voice MW, Burchell A. Cloning and expression of a hepatic microsomal glucose transport protein. Comparison whit liver plasma-membrane glucose-transport protein GLUT-2. *Biochem J* 1992;286:173-177
- Waddington CH. Gene regulation in higer cells. *Science* 1969;166:639-640
- Ward W.K. /La Cava E.C. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in typ 2 diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia* 1987; 30:698-702
- Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004;20:63-68

- Weir G.C. / Ross D. / Kaneto H. Beta cells adaptation and descompensation during the progression of diabetes. *Diabetes Care* 2001; 50:S154-159
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperglucemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935
- Wilson ME, Scheel D, German MS. Gene expression cascades in pancreatic development. Mechanisms of development. 2003;120:65-80
- Wright EM. Renal Na⁺ / glucose cotransporter. *American Journal Physiology* 2001;280:F10-F18
- www.bq.ub.es/sebbm/XXIIICongreso/comunic/obtempres.cgi?ref=R15002 El estómago humano produce leptina: función y sentido fisiológico
- www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/textos9/revis2a.html Martí, A; Martínez, J.A. La leptina y la regulación del peso corporal.
- www.fmdiabetes.com Historia de la diabetes.
- www.imss.gob.mx. Boletín No. 259 14 de junio del año 2007
- www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia04.htm
- www.labtestonline.es
- Yamagata K, Nakajima H, Hanfusa T. Aspartic acid at position 57 of DQ beta chain does not protect against type 1 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetología* 1989;32:763
- Zambrano E. Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México 2008
- Zhong Zhang J, Behrooz A, Ismail-Beigi F. Regulation of glucose transport by hypoxia. *American Journal Kidney Dis* 1999;34:189-202
- Zhou YT, Shimabukuro M. Role of peroxisome proliferator- activated receptor a in disease of pancreatic beta cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8598-8903
- Zierath JR, He L. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT-4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetología* 1996; 39:1180-1089.
- Zinkernagel R, Doherty P. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T-lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 1974;248:701