

### 3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

*Dr. Jorge Alejandro Castillo Barcias  
Médico Internista. Endocrinólogo. Miembro  
de Número de la Asociación Colombiana de  
Endocrinología. Bogotá.*

La diabetes mellitus tipo 2 está relacionada casi que necesariamente a la condición de obesidad y, por lo tanto, con la resistencia a la insulina (RI), pero se requiere adicionalmente de un deterioro de la función de la célula  $\beta$  pancreática.

Para vencer la RI, la célula  $\beta$  inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI, y mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, la célula  $\beta$  pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados post-prandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de DM2<sup>(34)</sup>.

#### Resistencia a la insulina

La RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Debido a su relación con la obesidad, por definición todo obeso debería tener RI, salvo que sea “metabólicamente sano”, como puede suceder en aquellos pacientes que realizan ejercicio con frecuencia.

El índice HOMA-IR (*Homeostatic model assesment*, por sus iniciales en inglés) nos permite calcular de una manera simplificada la RI:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Insulina } \mu\text{UI/mL} * \text{Glucemia mg/dL}] / 405$$

Aun cuando no existe un valor normal para el HOMA-IR, en un estudio chileno se estableció como punto de corte 3,5, por encima del cual identificaban los pacientes con factores de riesgo asociados a RI, básicamente aquellos con síndrome metabólico.

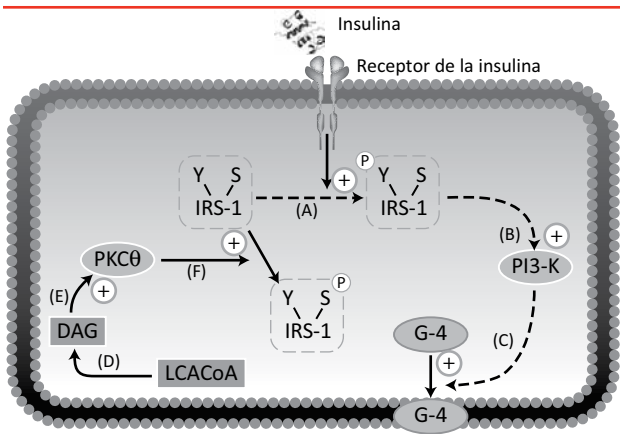
El adipocito parece orquestar todo el proceso; ésta es una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG) pero que además, a través de múltiples señales, conocidas como

adipocinas, puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño; al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando AG, generando migración de éstos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético (ME) y el hígado.

El ME es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina el 80% de la glucosa circulante; la llegada de los AG bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a RI en el tejido muscular esquelético.

Como se observa en la **figura 2**, la unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila el IRS pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la RI.

**FIGURA 2. VÍAS INTRACELULARES DE RESPUESTA A LA INSULINA.**



El Dr. Rizza, en su presentación en el congreso de la Asociación Americana de Diabetes del 2010<sup>(35)</sup>, discutió la importancia de la resistencia a la insulina en el hígado, concluyendo que la producción endógena hepática de glucosa es fundamental en la hiperglucemia tanto de ayunas como postprandial, a través de la neoglucogénesis y el aumento

de la glicogenólisis, ambos modulados por la producción inapropiada de glucagón.

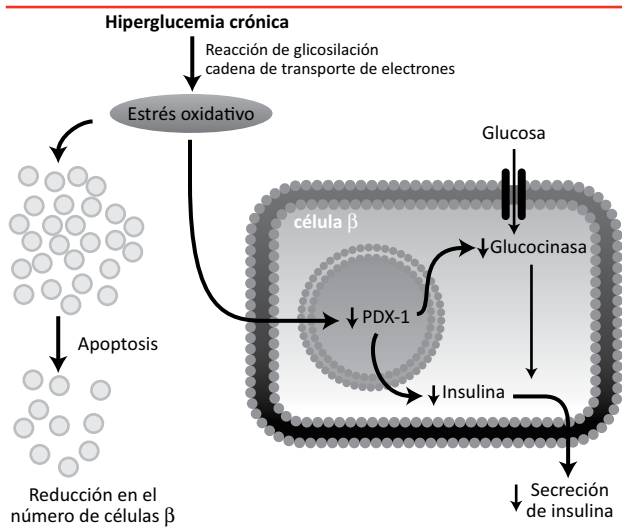
## Daño de la célula beta

Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán DM2, a pesar de presentar RI<sup>(36)</sup>.

El proceso del daño de la célula  $\beta$  tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los AGL (beta oxidación).

Como se observa en la **figura 3**<sup>(37)</sup>, el estrés oxidativo disminuye factores de transcripción (expresados en páncreas y duodeno, de donde deriva su nombre, PDX-1) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula  $\beta$ .

**FIGURA 3. EFECTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO SOBRE EL NÚMERO Y LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS  $\beta$ .**



Es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad, propia de la liberación de los AGL desde adipocitos resistentes a la insulina, pero que en la medida que avanza la enfermedad se perpetúa por la glucotoxicidad<sup>(38)</sup>.

Todo medicamento que disminuya la concentración de AGL o de glucosa, ayudará a preservar la función de la célula  $\beta$ .

## Otros factores importantes en la fisiopatología de la DM2

Además del páncreas, el hígado y el ME, hay otros órganos involucrados en la fisiopatología de la DM2<sup>(39)</sup>, a los cuales sólo recientemente se les está dando la importancia debida. Dentro de estos nuevos jugadores encontramos el intestino.

El íleon y colon, por medio de las células L, producen el GLP-1 (*Glu-cagón Like Peptide 1*), una de las “incretinas” de importancia en el origen de la DM2, de la cual sabemos que incrementa la producción pancreática de insulina luego de la ingestión de comidas, por un mecanismo que involucra receptores en la célula  $\beta$  a través de la vía del AMP cíclico, y que es glucosadependiente; es decir, sólo actúa en condiciones de hiperglucemia.

Recientemente se ha establecido que el daño de la célula  $\beta$  condiciona el deterioro del efecto “incretina”<sup>(40)</sup>, pero que puede ser compensado por efecto de medicamentos que aumentan las concentraciones de GLP-1, como los inhibidores de la enzima DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) y por los análogos de incretina (exenatida, liraglutida).

El riñón también juega un papel fundamental, no sólo porque es un órgano gluconeogénico, sino porque regula la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia. A través de un transportador llamado SGLPT2, absorbe casi la totalidad de la glucosa filtrada; la inhibición de esta proteína augura un nuevo mecanismo para la regulación de la hiperglucemia, con la ventaja de que no aumenta de peso.

## Conclusiones

La DM2 es una enfermedad crónica, y hasta el momento incurable, pero que es controlable en la medida en que se neutralicen sus factores fisiopatológicos. Si a alguien debemos su aparición, es al adipocito, que cuando pierde su función esencial de almacenar AG en forma de TG, dispara una serie de eventos que terminan por deteriorar los demás órganos.