

# Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura

Physiopathology and clinical alterations of diabetes mellitus 2: literature review

Cristhian Ignacio Jerez Fernández<sup>1</sup>, Yerko Alexis Medina Pereira<sup>2</sup>, Amanda Sofía Ortiz Chang<sup>3</sup>, Simón Ignacio González Olmedo<sup>4</sup>, Melany Candy Aguirre Gaete<sup>5</sup>

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 constituye una condición clínica debilitante, degenerativa y multifacética de alta prevalencia a nivel mundial. Dada la complejidad de su fisiopatología y las variadas opciones terapéuticas que existen esta enfermedad presenta un desafío para el médico general, se hace imperativo describir comprensiblemente esta patología para mejorar la resolutivez de ésta en atención primaria. Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva de 103 estudios publicados hasta el año 2010, se identificaron los aspectos más importantes tanto de la fisiología, fisiopatología, complicaciones y terapéuticas de esta patología. La resistencia a la insulina (RI) es una condición metabólica central en la etiopatogenia de esta patología donde se logra reconocer de manera clásica tanto la pérdida de la acción periférica de la insulina por parte de los diferentes tejidos, así como defectos en la secreción de insulina conllevando estados de hiperglucemia constantes asociados tanto a complicaciones agudas como crónicas caracterizadas por provocar disfunción y fallo en diferentes órganos. Es de conocimiento general que parte importante de los resultados en el manejo de esta patología se logran con cambios en el estilo de vida que van desde modificaciones en la

---

1. Médico Internista Hospital Barros Luco Trudeau, Docente Fisiopatología y Medicina Interna Universidad del Alba, Santiago de Chile  
Correo electrónico: cristhian.jerez@aa.udalba.cl  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-8616>

2. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2115-5648>

3. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.  
Correo electrónico: asortiz@udalba.cl  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4810-172X>

4. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3886-5371>

5. Facultad de medicina, Universidad del Alba, Santiago de Chile  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-2806>

Correo electrónico de correspondencia: cristhian.jerez@aa.udalba.cl  
Dirección postal: 8900000 Número de teléfono: +56982564051

Recibido: 03/02/2022  
Aceptado: 02/06/2022

dieta a cambios en el patrón de actividad física con pérdida de peso corporal. No obstante, existe a su vez una amplia gama de terapias farmacológicas orientadas a controlar estados hiperglucémicos ante la falla de la terapia no farmacológica. Dentro de este mismo contexto varias son las dianas y objetivos terapéuticos en el tratamiento del diabético tipo 2, sin embargo, todas confluyen en el control metabólico de los estados de hiperglucemia y la prevención de sus complicaciones.

**Palabras claves:** control glucémico, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, secreción de insulina y complicaciones de la diabetes.

### *Abstract*

Type 2 diabetes mellitus is a debilitating, degenerative and multifaceted clinical condition with a high prevalence worldwide. Given the complexity of its pathophysiology and the various therapeutic options that exist, this disease presents a challenge for the general practitioner, it is imperative to understand this pathology to improve its resolution in primary care. After an exhaustive bibliographic search of 103 studies published up to 2010, the most important aspects of both the physiology, pathophysiology, complications, and therapeutics of this pathology were identified. Insulin resistance (IR) is a central metabolic condition in the etiopathogenesis of this pathology. Classically it is possible to recognize both the loss of the peripheral action of insulin by the different tissues as well as defects in the secretion of insulin that leads to constant hyperglycemic states associated with both acute and chronic complications characterized by causing dysfunction and failure in different organs. It is generally known that an important part of the results in the management of this pathology are achieved with changes in lifestyle that range from modifications in diet to changes in the pattern of physical activity with loss of body weight. However, there also is a wide range of pharmacological therapies aimed at controlling hyperglycemic states in the event of the failure of non-pharmacological therapy. Within this same context, there are several therapeutic targets and objectives in the treatment of type 2 diabetics, however, they all converge in the metabolic control of hyperglycemic states and the prevention of their complications.

**Keywords:** glycemic control, diabetes mellitus, diabetes mellitus type 2, insulin resistance, insulin secretion and diabetes complications.

## **Introducción**

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de ésta, o a ambas. Los factores determinantes de la enfermedad son variados e interactúan entre sí, influyen factores como, el estilo de vida del paciente, el entorno físico y sociocultural, la genética y epigenética (1).

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), en 2019, la DM causó 4,2 millones de muertes; y 463 millones de adultos de entre 20 y 79 años vivían con diabetes, un número que probablemente aumentará a 700 millones en 2045. Los pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) tienen un 15% más de riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con las personas sin diabetes y la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada con la DM2 (2).

En esta revisión se abordará la DM2 desde un enfoque fisiopatológico con un énfasis especial para su abordaje por el médico general, incluyendo un breve recuerdo fisiológico del metabolismo de la glucosa y la insulina, para luego entrar de lleno en la etiología de la enfermedad, sus mecanismos de generación, las complicaciones de esta y su tratamiento. Debido a que la DM2 es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio, en el año 2017 la prevalencia era del

10% en la población chilena y en 2019 fue causa directa de 1,5 millones de defunciones a nivel mundial, por lo que se hace importante conocer estos aspectos para lograr un buen manejo de ella.

## **Metodología de búsqueda**

Para la realización del presente trabajo se siguieron los principios propuestos por la declaración PRISMA. Se incluyeron trabajos asociados a la fisiopatología de la DM2, los cuales fueron seleccionados mediante la lectura del título y del resumen para identificar si eran adecuados, a las publicaciones seleccionadas se realizó una revisión completa y posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios que cumplían con criterios de exclusión no fueron utilizados para garantizar la calidad de la revisión y minimizar el riesgo de sesgo.

Se utilizaron los siguientes sistemas para la búsqueda de artículos: pubmed, Google scholar, scielo; y las palabras clave utilizadas fueron: fisiopatología de diabetes mellitus tipo 2, fisiopatología de la resistencia a la insulina, fisiopatología del daño a las células beta pancreáticas, metabolismo de los carbohidratos, complicaciones macro y micro estructurales de la diabetes, bases del tratamiento de la diabetes. De las fuentes encontradas fueron utilizados para la redacción de este artículo metaanálisis, revisiones y ensayos clínicos con antigüedad máxima hasta el 2010, con más de 30 citas, tanto en

inglés como en español, sin limitación geográfica, excluyendo aquellos sin resultados objetivos y estudios no publicados.

El resultado del proceso de búsqueda realizado por los autores permitió seleccionar 103 artículos que cumplieron con los criterios de selección y que incluyeran las palabras clave en sus respectivos resúmenes, permitiendo identificar la fisiología asociada a las DM2, su fisiopatología, complicaciones y terapias.

## **Resultados**

### *Fisiología*

#### ***Metabolismo de los carbohidratos***

Durante la glucólisis, se captura una cantidad pequeña de energía al convertir una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato. El glucógeno, una forma de almacenamiento de glucosa, se sintetiza por glucogénesis cuando la concentración de glucosa es alta y se degrada por glucogenólisis cuando el aporte de glucosa es insuficiente. La glucosa también puede sintetizarse a partir de precursores distintos de los carbohidratos por medio de una reacción denominada gluconeogénesis comandada por los efectos del glucagón en donde se emplean diferentes elementos para la síntesis de esta. Así mismo su contraposición; la insulina permite generar almacenamiento y regularización de estados elevados de glucosa a nivel cor-

poral. La vía de las pentosas fosfato permite a las células transformar glucosa-6-fosfato, un derivado de la glucosa, en ribosa-5-fosfato (un azúcar que se emplea para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos) y en otras clases de monosacáridos; en esta vía también se lleva a cabo la producción de NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido), conocido por ser un agente reductor importante (3,4).

#### ***Liberación de insulina***

La glucosa actúa como el estimulante fisiológico predilecto para la liberación de insulina. La entrada de glucosa hacia las células  $\beta$  pancreáticas es mediada por transportadores de glucosa, que facilitan un correcto transporte bidireccional de glucosa, generando un equilibrio entre las concentraciones de glucosa extracelular e intracelular. El metabolismo intracelular de la glucosa gatilla la secreción de insulina. La glucocinasa, controla el primer paso en el metabolismo de la glucosa y con ello el inicio de las posteriores cascadas celulares mediante la fosforilación de glucosa para formar glucosa-6-fosfato. La glucólisis origina un aumento del trifosfato de adenosina (ATP), que es detectado por la subunidad del receptor de sulfonilurea de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP (KATP) en la membrana de las células  $\beta$ , lo cual resulta en un cierre del canal. La despolarización celular resultante permite que entre  $Ca^{2+}$ , lo cual desencadena exocitosis de gránulos que contienen in-

ulina. Además, parte importante de la secreción de insulina en respuesta a la ingesta oral puede atribuirse a hormonas entéricas (5,6).

### ***Receptores GLUT***

Los receptores GLUT son transportadores encargados del ingreso de monosacáridos a las células del organismo. Actúan por difusión facilitada y están distribuidos diferencialmente en el organismo. Se han descrito 14 receptores GLUT, con características estructurales comunes (7). La glucosa ingresa a la célula en cuatro etapas: 1) Se une al transportador en la cara externa de la membrana 2) El transportador cambia de conformación y la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana 3) El transportador libera la glucosa al citoplasma 4) El transportador libre cambia nuevamente de conformación y expone el sitio de unión a la glucosa (7).

Los receptores GLUT 4 y GLUT 12 son dependientes de la insulina. El receptor GLUT-4 se expresa en tejidos sensibles a insulina (músculo esquelético, cardíaco y tejido adiposo), se encuentra en vesículas citoplasmáticas y es translocado a la membrana celular mediante exocitosis con el estímulo de la insulina y del ejercicio (vía AMP kinaasa) para la captación de glucosa. El depósito de diacilglicerol y ceramidas en músculo esquelético y tejido adiposo, y el exceso de glucógeno intracelular del músculo esquelé-

tico altera la translocación de GLUT4, por una fosforilación en residuos de serina, en vez de tirosina del receptor de insulina y produce un estado inflamatorio que conduce a la resistencia a la insulina (7). El receptor GLUT 2 se expresa en las células beta pancreáticas y en menor medida en el intestino delgado y el riñón. Tiene baja afinidad por la glucosa lo que le permite actuar como glucosensor, solo permite la entrada de glucosa cuando está lo suficientemente elevada en plasma como para requerir la liberación de una cantidad significativamente importante de insulina (7).

### ***Interacción intestino páncreas***

Las incretinas son hormonas intestinales que se liberan en respuesta a la ingesta de nutrientes. Hay dos principales, el péptido similar al glucagón-1 y el péptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP). El GLP-1 es producido por las células L, en todo el intestino, pero aumentan en abundancia en el íleon y el colon, el GIP es producido por las células K, que residen principalmente en el duodeno y el yeyuno superior (8, 9).

Tanto GIP como GLP-1 estimula todas las fases de secreción de insulina, incluyendo un aumento en la actividad de glucocinasa (GK), así como de la translocación de los canales GLUT2 a través de cascadas de señalización por vía adenilato ciclasa que lleva a un aumento de las concentraciones

intracelulares de calcio y AMPc, lo que provoca una rápida exocitosis de moléculas de insulina sintetizadas previamente. La persistencia del estímulo activa una segunda vía enzimática PKA que estimula la transcripción del gen de insulina para su síntesis de novo e incluso la proliferación de más células beta. GLP-1 ocasiona un aumento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimula la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuye la glucosa plasmática posprandial y en ayunas, inhibe la secreción de glucagón. Estos procesos se encuentran acoplados a la acción de la glucoquinasa, lo que explica que requieran de niveles elevados de glucosa para funcionar. El efecto incretina está reducido severamente (o tal vez ausente) en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (8,9,10).

### ***Control renal de la glucosa***

Las células renales poseen dos tipos de transportadores principales implicados en la manipulación de glucosa, estos son los SGLT (TIPO 1 Y TIPO 2). Estos transportadores proporcionan una absorción casi total de la glucosa a nivel de nefrón excretando <1% en la orina. Esta reabsorción se realiza mediante cotransportadores Na/glucosa (SGLT) de los cuales hay dos tipos principales. El SGLT2 es el encargado de reabsorber el 90% de la glucosa, este transportador se localiza en el túbulo contorneado proximal (TCP) y es definido como un

cotransportador de baja afinidad, pero alta capacidad de reabsorción, por otro lado, tenemos al transportador SGLT1 encargado de la fracción restante de reabsorción, este es un cotransportador de alta afinidad–baja capacidad de reabsorción también ubicado en el TCP. Se estima que el adulto sano promedio tiene una capacidad máxima de reabsorción de 352-375 mg/min, no así los pacientes diabéticos que presentan una capacidad máxima de reabsorción que se incrementa hasta 419 mg/min, debido a un efecto compensatorio disparado por el aumento en la disponibilidad de glucosa que incrementa la expresión de cotransportadores en el túbulo proximal (11,12). La glucosuria aparece cuando la adaptación no es suficiente para compensar las concentraciones plasmáticas, llegando a una capacidad máxima de reabsorción del túbulo proximal (12).

### ***Fisiopatología de la diabetes tipo 2***

La DM históricamente se ha dividido en DM1 y DM2, ambas con diferencias fundamentales en sus mecanismos causales, siendo la DM1 una enfermedad principalmente autoinmune central donde se destruyen selectivamente las células beta pancreáticas productoras de insulina generando un cese en su producción, por otra parte en la DM2 hay dos mecanismos fundamentales en su generación, la resistencia a la insulina (RI) y la posterior y progresiva disfunción de la célula beta, en los cuales interactúan múl-

tiples vías de señalización de diferentes órganos, que debido a factores tanto externos como internos se ven alteradas, dichas alteraciones serán abordadas a continuación.

### ***Resistencia a la insulina***

La RI es una condición en donde las células diana de la insulina no responden de forma adecuada a ella, lo que reduce la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo. Se debe a una falla en la vía de la señalización de la insulina, que puede estar dada por mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor o de las IRS (sustrato del receptor de insulina) o de moléculas río abajo en la vía de señalización (13).

La unión de la insulina a la subunidad  $\alpha$  del receptor de insulina (IR) genera cambios conformacionales que inducen su activación catalítica y la autofosforilación de varios residuos de Tyr, estos residuos son reconocidos por las IRS que organizan la formación de complejos moleculares y desencadena cascadas de señalización intracelular; la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt responsable de la mayoría de sus acciones metabólicas y la vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras), que regula la expresión genética y los efectos mitogénicos asociados a la insulina (13, 14).

La señalización hepática de insulina puede establecer el tono transcripcional de enzi-

mas gluconeogénicas y determinar la capacidad gluconeogénica del hígado, pero la habilidad de la insulina de regular agudamente gluconeogénesis hepática ocurre mayormente por un mecanismo indirecto a través de la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo. La acción de la insulina en el músculo esquelético activa Akt2, la activación de Akt2 lleva a la fosforilación e inactivación de dos RabGTOasas, el sustrato de Akt de 160 kDa (TBC1D1), que aumenta el tráfico de las vesículas que contienen el transportador de glucosa tipo 4, a la membrana plasmática, el transporte celular de glucosa y la síntesis de glicógeno. Mecanismos independientes de la glucosa también activan su captación muscular. La contracción muscular activa AMPK que fosforila proteínas que regulan la translocación de GSV (vesícula intracelular que contiene GLUT-4). La activación de AMPK es uno de los muchos factores que componen una rama de señales que promueve la captación de glucosa en respuesta al ejercicio, independiente de la acción de la insulina (15).

Las causas más comunes de RI son disminución en el número de IR y su actividad catalítica, aumento de la fosforilación de residuos Ser/Thr del IR y las IRS, aumento en la actividad de fosfatasas de residuos Tyr, disminución de la actividad de cinasas PI2K y Akt y defectos en la expresión y función de GLUT-4. También se ha asociado el estrés de retículo y a la disfunción mitocondrial. (16). En los pacientes obesos

el tejido adiposo libera mucha más cantidad de adipocinas como el TNF-alfa, IL-6 y la resistina implicadas en la resistencia a la insulina, es importante recordar que el tejido adiposo no solo contiene adipocitos, sino que también preadipocitos/macrófagos, leucocitos y otras células, en el tejido adiposo del obeso existe una sobrepoblación de estos tipos celulares que se encargan de la respuesta inflamatoria exacerbada y sostenida. El TNF-alfa es capaz de inducir un defecto en la fosforilación de los residuos de Tyr del IRS-1 y además disminuye la expresión génica de los GLUT-4 (figura 1). Adicionalmente, estas sustancias estimulan la lipasa sensible a hormonas que lleva a la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo aumentando la liberación de ácidos grasos libres del adipocito (17).

En una segunda etapa, el músculo y el hígado reciben este exceso de ácidos grasos libres (AGL) los cuales se depositan produciendo lipotoxicidad, se produce un aumento en las concentraciones de acil-CoA de cadena larga que cuando se convierte en diacilglicerol (DAG) activa isoformas de proteína cinasa C que alteran la fosforilación del IRS-1 y de PI3K, lo que impide la translocación del GLUT4 a la membrana (17).

### ***Daño y muerte celular en Células Beta pancreáticas en diabetes tipo 2***

**Daño inducido por leptina y resistina:** El incremento de leptina tiene la capacidad de

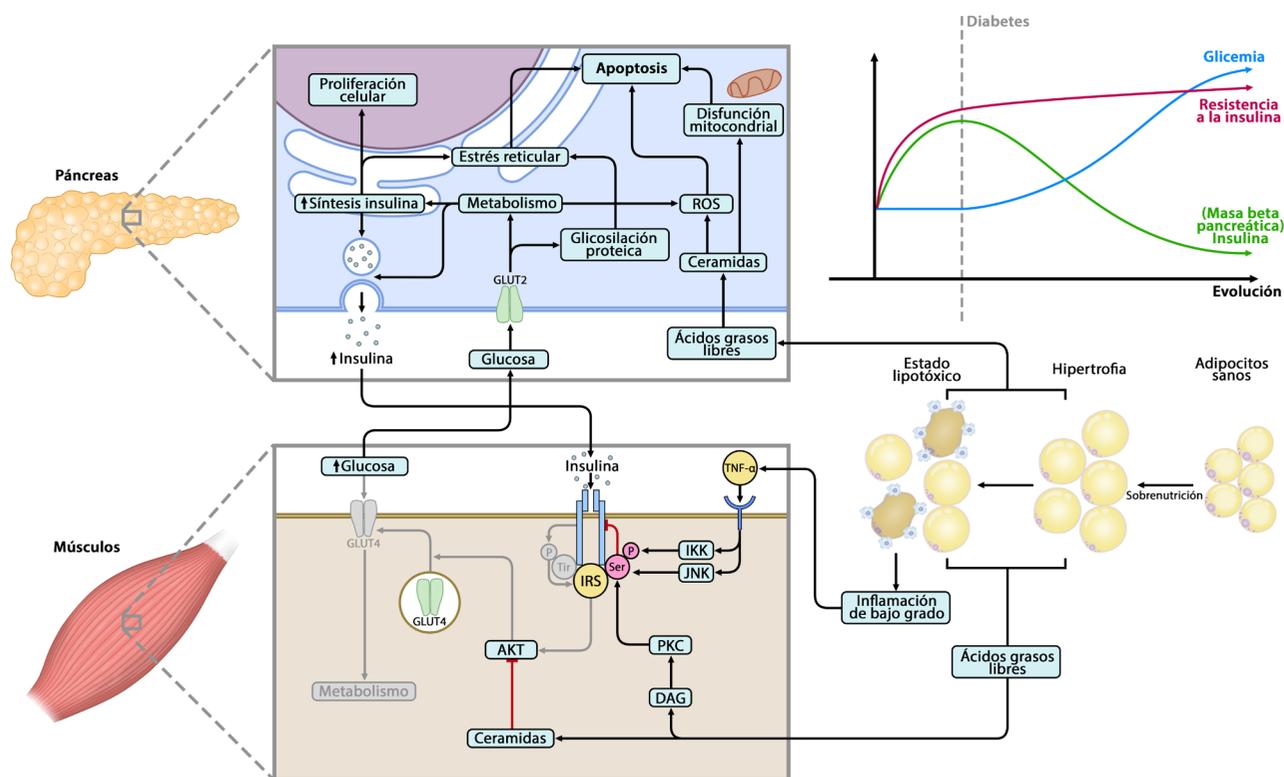
inducir apoptosis en las células  $\beta$  dado que inhibe la síntesis de insulina, incrementa reacciones de tipo inflamatorias y genera estrés oxidativo. La resistina es otra molécula liberada desde el tejido adiposo que posee la capacidad de generar aumento de citocinas como la IL-6 y TNF al activar el NF $\kappa$ B, su contraposición, la adiponectina es un agente antiinflamatorio que mediante supresión de fosforilación de I $\kappa$ B produce inactivación de NF $\kappa$ B. En general, la pérdida en el equilibrio en la concentración local y sistémica de citocinas deletéreas y elementos protectores de la función de las células  $\beta$  conllevan a la muerte celular de estas (figura 1) (18).

**Lipotoxicidad:** En pacientes diabéticos no controlados se puede ver una rápida movilización de triglicéridos que conduce a un aumento de los niveles de AGL (19). Las células  $\beta$  responden de manera bifásica a la acumulación anormal de lípidos, inicialmente en los islotes comienza una proliferación de las células  $\beta$  y aumenta la masa de estas, junto al incremento de la secreción de insulina; esta serie de cambios en un estadio inicial provee la producción de insulina suficiente para mantener la glucemia en parámetros normales. En estadios más avanzados el incremento de AG produce lipotoxicidad mediante la formación de ceramidas, que se encargan de activar mecanismos de muerte celular mediante la liberación del citocromo C de la mitocondria, que activa las caspasas responsables de la apoptosis de las células

$\beta$  y, en consecuencia, disminución en la secreción de insulina y con ello también la incapacidad de mantener una glucemia controlada (20).

**Glucotoxicidad:** La glucotoxicidad está asociada sobre todo a la hiperglucemia de carácter postprandial y es consecuencia de un aumento en la entrada de glucosa vía

GLUT-2 a las células  $\beta$ . Este exceso de glucosa intracelular produce una disminución en la síntesis y secreción de insulina reduciendo las posibilidades de hiperinsulinemia compensatoria, al aumentar la glicosilación de proteínas como las del retículo endoplásmico y la producción de radicales libres de oxígeno que generan un efecto de autoxidación de la glucosa (21).



**Figura 1:** Vías de señalización que se ven afectadas en la resistencia a la insulina y mecanismos que llevan a la disfunción de la célula beta. **Fuente.** Amanda Ortiz Chang, Yerko Medina Pereira, Simón Gonzales Olmedo, Melisa Aguirre Gaete y Cristián Jerez Fernández. Ilustrador: Christian Cardemil.

La insulina se une a su receptor de membrana, gatillando la fosforilación del mismo y proteínas post-receptor como IRS1 con posterior activación de AKT lo que determina la traslocación del GLUT4 a la membrana facilitando la captación de glucosa. En un proceso inflamatorio mantenido,

los mediadores inflamatorios se unen a su receptor de membrana activando proteínas quinasas como IKK y JNK. Dichas quinasas inhiben IRS1 al fosforilar los residuos de serina de este disminuyendo la señalización insulínica y posterior traslocación de receptores GLUT-4. El aumento de AGL

derivados de las alteraciones del microambiente del tejido adiposo interfieren en la señalización insulínica al activar la proteína quinasa C por diglicéridos, inhibiendo IRS1, o reduciendo la actividad de Akt por incremento en la producción de ceramidas deteniendo a grandes rasgos un aumento de la glucosa circulante. El aumento en la entrada de glucosa vía GLUT-2 a las células beta pancreáticas produce aumento en la glicosilación de proteínas del RE y producción de radicales libres generando un efecto de autoxidación de la glucosa que daña a la célula beta pancreática. El incremento de ácidos grasos produce lipotoxicidad mediante la formación de ceramidas, que se encargan de activar mecanismos de muerte celular en estas células mediante la liberación del citocromo C de la mitocondria, que activa las caspasas responsables de la apoptosis de las células  $\beta$ . El incremento de leptina tiene la capacidad de inducir apoptosis en las células  $\beta$  dado que incrementa reacciones de tipo inflamatorias y genera estrés oxidativo. A su vez el desequilibrio adiponectina-resistencia produce un aumento en la expresión de factores inflamatorios vía NF $\kappa$ B, gatillando finalmente el proceso de muerte celular.

## *Etiologías*

### *Genéticas*

La diabetes comprende una etiología multifactorial compleja donde interactúan elementos del ambiente, genéticos y epigené-

ticos. Clásicamente se ha descrito como una patología poligénica, gracias al estudio GWAS se han identificado más de 100 genes asociados a la DM2, la mayoría de estos están implicados en la función de la célula beta y secreción de insulina y en menor medida a la resistencia a la insulina. Sin embargo, solo se ha identificado alrededor del 10% de la heredabilidad general de la DM2. La epigenética también influye en el desarrollo de esta enfermedad, las modificaciones de la metilación, de las histonas y el silenciamiento génico del ARN están asociados, los cuales pueden ser modificados por factores ambientales (22).

### *Ambientales*

**Obesidad:** El tejido adiposo está compuesto de adipocitos y su respectivo estroma, junto a numerosas células que conforman el microambiente celular. Las células inmunitarias del tejido adiposo tienen la capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación. El aumento de la actividad lipogénica mantenida en los adipocitos producto de un aumento en la ingesta puede generar hipertrofia de estos. Los adipocitos presentan un límite respecto a la cantidad de hipertrofia que pueden sostener, dado el aumento de síntesis de ácidos grasos, una vez superado dicho tamaño umbral, el adipocito hipertrofiado presentará una disfunción en su actividad caracterizada por una disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia, aumento de los parámetros de

estrés intracelular, autofagia, daño celular y finalmente muerte celular. En este momento se produce una infiltración de células inmunes que alteran el microambiente del tejido adiposo, detonando así un estado de inflamación tisular conocido como lipo-inflamación. El mayor tamaño de los adipocitos, unido a un estado inflamatorio concomitante del microambiente celular condiciona el correcto funcionar celular: 1) alterando su perfil secretor con una mayor producción de leptina y menor de adiponectina, 2) causando una menor sensibilidad a la insulina, 3) dañando la función mitocondrial y generando mayor estrés del retículo endoplasmático, 4) produciendo una mayor lipólisis basal, 5) alterando el citoesqueleto celular, y 6) ocasionando una menor lipogénesis de novo. El aumento del flujo de AGL, unido a los factores inflamatorios, convierte una situación de RI e inflamación local en un estado de RI sistémico y de inflamación crónica de bajo grado (23,24).

### **Alteraciones de la Microbiota intestinal:**

El concepto de microbiota intestinal abarca al conjunto de microorganismos que residen en el intestino en íntima asociación con el respectivo huésped a modo de mutuo beneficio (simbiosis). Dentro de este contexto los nutrientes no solo son esenciales para la salud humana, sino que también para la microbiota intestinal. Dentro de las funciones metabólicas de la microbiota intestinal destacan los procesos de digestión de polisacáridos complejos, producción de AG

de cadena corta, metabolismo de los ácidos biliares, entre otros, con sus consecuentes impactos tróficos sobre la barrera intestinal y el sistema inmunitario. La microbiota intestinal reglamenta de manera importante tanto inmunidad innata y adaptativa, ejerciendo su influencia en respuestas locales y sistémicas; pudiendo influir en los procesos de inflamación crónica asociada a la obesidad y resistencia insulínica (25,26).

En pacientes con diabetes se ha descrito descenso de las bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *F. prausnitzii*; un aumento de *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) y ciertos *Clostridium* además de una mayor proporción de Proteobacterias y un incremento de la expresión de genes de la microbiota envueltos en el estrés oxidativo e inflamación (27,28). Cambios observados en la composición y función de la microbiota se relacionan con un mayor riesgo de padecer DM2, hecho vinculado particularmente a un aumento en el número de *Bacteroides* y *Clostridium*. Dentro de las evidencias a destacar encontramos el aumento del rango de *Firmicutes/ Bacteroidetes* en la porción distal del intestino, así como el aumento en la concentración de patógenos oportunistas y la producción de endotoxinas de bacterias Gram negativas (26,29). Diferentes estudios en animales han evidenciado que cambios en la microbiota son capaces de cambiar el grado de inflamación en tejido adiposo. Los lipopolisacáridos (LPS) son un componente

de la pared celular de las bacterias gram-negativas, los cuales incrementan en sujetos con una ingesta de grasa aumentada (29).

Se ha demostrado que tanto los LPS provenientes de las membrana celulares de las mismas bacterias Gram-negativas de la microbiota intestinal, como los ácidos grasos saturados de la dieta, pueden actuar a modo de ligando de los receptores tipo toll-like 4 (TLR4) y receptores tipo toll-like 2 (TLR2), los cuales a través de su activación conllevan a un aumento en la liberación de citoquinas inflamatorias endógenas relacionadas con el desarrollo de resistencia a la insulina (30).

**Tabaquismo:** El tabaquismo en sí es un factor etiológico para la diabetes tipo 2, adicionalmente de los efectos sistémicos que produce (estrés oxidativo, inflamación sistémica y disfunción endotelial), se ha asociado a la generación de resistencia a la insulina por metilación de genes relacionados; GRB10 (regula IR, tiene que ver con la señalización Ras-MAPK), IGF1R (gen para el receptor de IGF-1), PTP11 y ENPP1 (modulan la acción de la insulina), SHC1 y IRS1 (Sustratos para el receptor de la insulina), SORBS1 (potencia la fosforilación mediada por insulina), PIK3R1 (Isoforma de PI3K) (31,32).

Además, está asociado a un daño directo a la función de las células B pancreáticas. Estas células tienen receptores de acetilcolina

nicotínicos neuronales (nAChR). Tanto en el caso de exposición aguda (60 min) como crónica (48h) a la nicotina, se produce disminución de la secreción de insulina de las células  $\beta$ . Específicamente la exposición a concentraciones de nicotina superiores a 1  $\mu\text{mol/L}$  inhibe la secreción de insulina en las células de los islotes. La nicotina también puede causar un aumento de la apoptosis, mediado a través de la vía mitocondrial y/o del receptor de muerte (33). El tabaquismo prolongado destruye la parte exocrina del páncreas y los islotes pancreáticos se restringen y luego se destruyen. El tabaquismo se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de obesidad central (por concentraciones más altas de cortisol). La obesidad central es un factor de riesgo bien establecido para la resistencia a la insulina y la diabetes (31).

### *Complicaciones metabólicas*

#### ***Hiperglucemia***

Cuando el cuerpo no logra compensar la mala interacción de la insulina con su receptor, se aprecian los efectos de hipoin-sulinemia, como son la disminución de la internalización de la glucosa a las células y la activación de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, secundario a estos mecanismos se genera un aumento en los niveles de glucemia plasmática. Definimos valores aumentados de glucemia cuando en ayu-

no supera los 100 mg/dL o los 140 mg/dL postprandial, sin embargo, para el diagnóstico de diabetes, estos valores deben generar un impacto clínico en el riesgo cardiovascular, lo que se conseguirá a valores más altos, en base a esto definiremos DM como la presencia de uno o más de los siguientes criterios: 1) glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L), en dos ocasiones diferentes; 2) síntomas de DM más una glucemia aleatoria  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L); 3) glucosa plasmática 2 horas posteriores a la ingesta de 75 g de glucosa oral  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L); 4) hemoglobina A1c  $> 6.5\%$ , en un laboratorio estandarizado (1,34,35).

El exceso de glucosa a nivel plasmático se filtra por vía renal, en donde se reabsorbe gracias a la función tubular, sin embargo, cuando se supera la capacidad reabsorbida, la glucosa restante se eliminará por la orina (glucosuria) y junto con ella se generará por gradiente osmótico una pérdida de agua, generando volúmenes de orina más abundantes (poliuria), esto impactará en una disminución de la volemia y un aumento de la osmolaridad plasmática, lo que generará una activación de los osmorreceptores, gatillando el mecanismo de la sed (polidipsia). El balance calórico negativo, que resulta de la glucosuria y el catabolismo tisular por pérdida del eje insulina/glucagón en estadios más avanzados conduce a un aumento del apetito y la ingesta de alimentos (polifagia) (34).

### *Alteraciones del metabolismo lipídico*

Se sabe que la insulina juega un rol importante en la inhibición de la lipasa hormonosensible en adipocitos, por lo cual la desregulación de esta culmina en una actividad incrementada de la lipasa hormonosensible en adipocitos propiciando la síntesis de AG en el tejido adiposo, mismos que posterior a su movilización hacia el hígado son empleados para la síntesis de triglicéridos endógenos, detonando el posterior desarrollo de hipertrigliceridemia y generando un estado catabólico que lleva a una pérdida de peso corporal. Por otra parte tenemos un bloqueo en la síntesis de ácidos grasos dada la menor disponibilidad de NADPH trayendo como consecuencia una disminución en la síntesis de malonil-CoA y ácidos grasos en el hígado, a la vez que una acumulación de acetoacetil-CoA y acetil-CoA, este último no puede acceder al ciclo de Krebs, debido a la falta de oxalacetato, el cual se está empleando en la gluconeogénesis, por lo ingresa a la ruta de los cuerpos cetónicos, en general la producción de cuerpos cetónicos es discreta, puesto que los niveles de insulina que llegan al hígado son muy superiores al del tejido periférico, sin embargo, cuando estos niveles son extremadamente bajos o inexistentes, como ocurre en los diabéticos tipo 1 o ya en las últimas etapas de los diabéticos tipo 2 se producen cuerpos cetónicos en grandes cantidades que pueden generar un cuadro de cetoacidosis, sobre todo si la lipólisis es estimulada por un estímulo adrenérgico (19).

### *Hiperinsulinemia*

La hiperinsulinemia corresponde a la secreción de insulina basal elevada y/o estimulada, esta se encuentra asociada con la obesidad y se considera casi universal en la antesala del desarrollo de DM2. Los niveles circulantes de insulina se ajustan rápidamente a modo de respuesta a la presencia de nutrientes en la sangre, sobre todo glucosa, y sufren alteraciones basales sostenidas en respuesta a la demanda crónica (estados constantes de hiperglucemia). La resistencia periférica a la insulina está muy relacionada con niveles elevados circulantes de insulina, y ambas características están ligadas con intolerancia a la glucosa (36, 37). La hiperinsulinemia es una respuesta compensatoria para prevenir la hiperglucemia cuando los tejidos periféricos no logran captar el exceso de glucosa debido a las condiciones resultantes de la obesidad (37).

La evidencia clínica y experimental indica que la hiperinsulinemia puede preceder y promover tanto la obesidad, (debido a un aumento en la recaptación de lípidos por parte del tejido adiposo comandada por esta) como la RI o la disglucemia (38). La glucosa es claramente un secretagogo de insulina dominante en las células  $\beta$  adultas, otros azúcares y sustratos que no son carbohidratos también pueden provocar una secreción significativa de insulina en algunas condiciones. Se ha visto que los ácidos grasos libres pueden estimular de forma aguda

la secreción de insulina en algunos individuos, ya sea solos o en el contexto de niveles elevados de glucosa (39, 40).

Se ha demostrado que la exposición prolongada a altos niveles de lípidos también puede aumentar el número de células  $\beta$  e inducir hiperinsulinemia en ayunas en algunos modelos de roedores. De manera similar, se considera el papel de algunos aminoácidos en la secreción aguda y crónica de insulina. Ejemplo de ello es la arginina que es un secretagogo de insulina conocido empleado para estimular “al máximo” la secreción de insulina en un entornos clínicos. Así mismo los niveles circulantes elevados de aminoácidos de cadena ramificada se asocian con la sobre nutrición, obesidad y diabetes tipo 2. El perfil metabólico de 2422 individuos de Framingham Offspring identificó niveles elevados de cinco aminoácidos aromáticos y de cadena ramificada (isoleucina, leucina, valina, tirosina y fenilalanina) que se asociaron significativamente con la diabetes posterior. (41, 42, 43).

### *Complicaciones estructurales*

Las complicaciones estructurales se dan principalmente por un fenómeno denominado glucotoxicidad, la cual puede generar daño celular directo mediado por radicales libres (ROS) o alteraciones osmóticas, o daño indirecto debido a alteraciones en las proteínas, fenómeno conocido como glicosilación

proteica. Adicionalmente los pacientes con diabetes suelen presentar trastornos lípidos que pueden generar complicaciones principalmente macrovasculares. La cantidad de alteraciones que podemos ver en los pacientes con diabetes es muy amplia, por lo que para su comprensión es mejor realizar una clasificación, teniendo complicaciones microvasculares, en donde englobamos retinopatía, nefropatía y neuropatía, y complicaciones macrovasculares, las que son secundarias al daño de las paredes vasculares (aneurismas y ateromatosis).

### ***Glucotoxicidad***

El aumento de la concentración de glucosa intracelular produce un estímulo en la oxidación de la glucosa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, aumentando la concentración de NADH y FADH<sub>2</sub>, con aumento del flujo de estos a través de la cadena transportadora de electrones, produciéndose de esta manera un alto potencial de membrana mitocondrial, lo cual inhibe el transporte de electrones a nivel del complejo III y genera un aumento en la vida media de ROS intermedios de la coenzima Q, mismos que dan lugar a un incremento en la conversión de oxígeno a radicales superóxido. Estos radicales superóxido al encontrarse aumentados se van a encargar de inhibir la enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), implicada en la conversión de gliceraldehido a difosfogliceraldehido en el metabolismo de la glucosa, produciendo de

esta manera un aumento en la cantidad de precursores en la vía glucolítica (44).

Cuando se genera hiperglucemia crónica, los órganos que no requieren insulina para la captación de glucosa ven incrementada su ruta metabólica, la vía del sorbitol. La presencia de sorbitol; caracterizado por no difundir fácilmente a través de las membranas celulares; genera un efecto osmótico detonando edema celular. En esta vía la glucosa es reducida irreversiblemente a sorbitol por la aldosa reductasa para lo que requiere como coenzima a NADPH. El sorbitol es transformado en fructosa por la sorbitol deshidrogenasa formando NADH. La disminución de la concentración de NADPH en el organismo imposibilita el actuar de la enzima óxido nítrico sintasa, lo que disminuye la generación de óxido nítrico, la actividad de la glutatión reductasa (se afecta la capacidad celular de regenerar los niveles de glutatión reducido el cual es un importante antioxidante intracelular) y la catalasa lo que lleva a la deficiencia de los sistemas antioxidantes (44).

La acumulación de fructosa genera un acoplamiento entre la glucólisis y la vía del sorbitol, lo que lleva a la acumulación de intermediarios de la glucólisis capaces de glicar proteínas y generar estrés oxidativo, a aumento de la relación NADH/NAD<sup>+</sup>, a la inhibición de G3PDH llevando a la acumulación de glucosa 3 fosfato. También se acumula fructosa-3-fosfato en el cristalino

y los eritrocitos con capacidad de glicar proteínas (45). La glicación es un proceso donde hay una modificación de proteínas inducida por carbohidratos formando productos de glicación avanzada conocidos como AGEs. Primero se producen los Amadori cuando reaccionan los grupos carbonilos de los carbohidratos con los grupo amino de las proteínas, a partir de ellos se forman compuestos como la 3-desoxiglucosona, el metilglioxal y el glioxal (precursores de AGEs), los cuales son muy reactivos y pueden combinarse con las proteínas produciendo su agregación y pérdida de funciones biológicas (44, 45).

Los AGEs se pueden acumular en las histonas de las células pancreáticas produciendo efectos dañinos en la proliferación celular y expresión génica lo que lleva a un desgaste de los islotes. Estos mecanismos explicarían las complicaciones microvasculares que produce la hiperglucemia que se relacionan con el daño al endotelio y el músculo liso de la microvasculatura. Este tipo de complicaciones emergen por influencias genéticas, trastornos metabólicos y hemodinámicos que llevan al engrosamiento de las membranas basales de los capilares, angiopatía oclusiva, hipoxia y daño del tejido. Se pueden iniciar cinco o diez años después de manifestarse la enfermedad (46). La hiperglicemia también puede generar complicaciones macrovasculares, caracterizadas por aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón (47). De forma aguda la hiperglucemia puede desem-

bocar en cetoacidosis que se provoca cuando el organismo no cuenta con suficiente cantidad de insulina para poder ocupar a la glucosa como combustible, por lo que se comienzan a usar ácidos grasos generando como producto residual cetonas (47).

El RAGE es el receptor para los AGEs, a él se pueden unir múltiples ligandos ya que reconoce estructuras tridimensionales, está expresado en la mayoría de los tejidos (48). La interacción AGE-RAGE induce la activación de NF-KB a través de varias vías de señalización. Esto genera el paso de NF-KB del citoplasma al núcleo donde favorece la expresión de moléculas de adhesión vascular. Además, también actúa como un mecanismo de retroalimentación positiva para la expresión de más RAGEs. Esto deriva, en el tejido conectivo a la expresión de colágeno, a la proliferación de células musculares lisas, quimiotaxis y en la expresión de moléculas proinflamatorias, protrombóticas y estrés oxidativo mediante la activación de la NADPH oxidasa aumentando las especies reactivas de oxígeno (48, 49, 50).

Se ve facilitada la adhesión de monocitos y la migración hacia el espacio subendotelial y su diferenciación en macrófagos. Los AGEs aumentan la expresión de receptores de LDL oxidadas en estos, lo que resulta en una mayor transformación a células espumosas que se acumulan formando estrías grasas en la pared de los vasos. En la retinopatía diabética proliferativa la activación de RAGE

en la glía de Müller resulta en la activación de ERK 1/2 y la producción posterior de citocinas inflamatorias, lo que implica un papel crítico de RAGE en la neovascularización y la selección de células inmunes en las capas de la retina. Otras consecuencias de los efectos nocivos de RAGE en la retinopatía diabética incluyen la rotura de la barrera hematorretiniana y el aumento de leucotaxis (49, 50).

### ***Fisiopatología de la retinopatía diabética***

La microangiopatía diabética afecta primero y específicamente a la retina y está relacionada con el tiempo de evolución de la DM y su control metabólico. La hiperglicemia mantenida lleva a la formación de AGEs que pueden acumularse en proteínas del cristalino y en las membranas basales de los capilares retinales, en el cristalino generan su opacidad y la formación de cataratas. Lo primero que sucede es un aumento de endotelina 1 que disminuye el flujo capilar causando isquemia, los pericitos responden produciendo factor de crecimiento vascular y luego mueren por destrucción por sorbitol y AGEs, luego la membrana basal de los capilares retinianos aumenta su permeabilidad al ser glicosilada, permitiendo salida de plasma rico en lipoproteínas que forman exudados céreos, que si están cerca de la mácula pueden disminuir la agudeza visual. La pérdida de los pericitos debilita la pared capilar que puede agrietarse y formar micro-

hemorragias, esta debilidad también causa microaneurismas en los cuales se pueden formar microtrombos que pueden ocluir los capilares y generar isquemia retinal (figura 2) (51, 52). Esto sumado a problemas en el flujo capilar lleva a microinfartos que se ven como exudados algodonosos en el examen de fondo de ojo. El tejido retinal en respuesta a la isquemia produce VEGF para estimular el crecimiento de vasos de neoformación que invaden el cuerpo vítreo, al romperse pueden causar hemorragia vítrea que lleva a la ceguera (52).

### ***Nefropatía diabética***

Efectos de la hiperglucemia a nivel renal: Las células del parénquima renal son especialmente sensibles a la aparición de hiperglucemia (53).

#### **1-Alteraciones hemodinámicas**

Activación del feedback (retroalimentación) túbulo glomerular y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

*Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA):* La hiperglucemia estimula la expresión de renina y angiotensinógeno en las células mesangiales y tubulares; hecho que puede ser comandado por un aumento en la absorción de sodio (censado por la mácula densa actuando como detonante) producto de la mayor reabsorción de glucosa plasmática a nivel tubular y la disminución

de la volemia circulante debido a la poliuria constante en el paciente diabético; efecto neto que resulta en un aumento en la disponibilidad de angiotensina II que se encarga de inducir la expresión de citoquinas y factores de crecimiento a través de distintas vías autocrinas y paracrinas, elevando la producción de factores inflamatorios y profibróticos (figura 2) (54).

*Retroalimentación tubuloglomerular:* Cuando el filtrado glomerular se eleva de manera exacerbada se produce un aumento del aporte de sodio a los segmentos distales, evento identificado por las células de la macula densa que ante dicho estímulo produce liberación local de adenosina, que genera vasoconstricción de la arteriola aferente y con ello una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) (55).

En el caso de personas con DM2 mal controlada se genera hiperglucemia, la que aumenta las concentraciones de glucosa en el filtrado glomerular, con mayor aporte al TCP, estimulando los transportadores SGLT 1 y SGLUT 2, quienes mediante su mecanismo de cotransporte generan reabsorción de glucosa acoplada a sodio; esto reduce la concentración de sodio en la luz tubular, y su aporte de sodio a los segmentos distales por lo cual ante esta acción la mácula densa reacciona liberando óxido nítrico y prostaglandina E2 vasodilatando la arteriola aferente, lo que conlleva a un aumento del flujo sanguíneo glomerular,

hiperfiltración e hipertensión intracapilar (55). A nivel renal estos cambios se traducen en depósitos de matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal glomerular, cambios proliferativos, atrofia tubular, que finalmente se traducen en fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (figura 2) (54).

## **2-Efecto metabólico y rol de los factores de crecimiento en la progresión de la nefropatía diabética**

El TGF- $\beta$  se encuentra débilmente expresado en un glomérulo renal normal. En la diabetes, la hiperglicemia, proteína kinasa C, AGEs, especies reactivas del oxígeno y angiotensina II se van a encargar de estimular la expresión de éste, principalmente en células renales, mesangiales y del túbulo contorneado proximal. Este factor de crecimiento juega un rol importante en la progresión de la nefropatía ya que promueve la formación de tejido fibrótico en las células túbulo-intersticiales por medio de la acumulación de colágeno, fibronectina y lamina. Estos eventos inhiben la acción de colagenasas y disminuye la acción del sistema inmunológico (56).

El CTGF es otro elemento de la patogenia de la nefropatía como respuesta a la expresión del TGF- $\beta$ . Ambos factores previamente mencionados se encargan de inducir la producción de matriz extracelular, proliferación celular, supervivencia y adhesión. Además, la mayor expresión de factor de

crecimiento de tejido conectivo induce a la activación de TGF- $\beta$ , generando un efecto de retroalimentación positiva para la producción y acumulación de tejido fibrótico en células renales. El VEGF juega su rol en la producción de nuevos vasos sanguíneos, crecimiento de vasos ya existentes y en el desarrollo de la nefropatía diabética, aumentando su expresión por el TGF- $\beta$  y angiotensina II que se ven aumentadas en las condiciones previamente mencionadas. El VEGF se encuentra principalmente en podocitos, túbulo colectores y túbulo contorneados distales y ha sido encontrado en hipertrofia glomerular y renal, así como en la hiperfiltración como respuesta a la diabetes (56, 57).

### ***Fisiopatología de la neuropatía diabética***

Esta complicación afecta primero a las fibras sensitivas, autonómicas y después a las motoras del SNP de forma distal en extremidades inferiores. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlceras y, por tanto, de amputaciones. La neuropatía diabética progresiva implica la retracción y la “muerte” de los axones sensoriales terminales en la periferia, con una preservación relativa de los soma en un patrón de “guantes y calcetines” (58, 59).

La afectación de las fibras sensitivas lleva a pérdida de la sensibilidad termoalgésica, vibratoria y propioceptiva, la alteración de las fibras motoras lleva a la pérdida de la

mantención de una posición correcta de las articulaciones y una buena distribución de presión que lleva a atrofia muscular, deformidades óseas y alteración de la marcha. La lesión de las fibras autonómicas desregula el flujo sanguíneo y disminuye la sudoración que puede llevar a la formación de fisuras en la piel (59).

El aumento de los AGEs afecta al colágeno tisular, lleva a lesiones microvasculares y aumenta la permeabilidad vascular. El aumento de la vía del sorbitol aumenta el estrés oxidativo en los nervios periféricos que aumenta el paso de lípidos que conduce a isquemia e hipoxia de estos. El aumento de NADP<sup>+</sup> impide la regeneración del glutatión lo que lleva a daño oxidativo del axón y las células de Schwann. Además, el metabolismo glucídico se desvía a DAG que activa la PKC, que induce la producción de factores proinflamatorios (97,98). La interacción AGE-RAGE genera que los macrófagos fagociten a la mielina que ha sido glicosilada. En las neuronas autónomas se oxida el canal alfa de sodio por lo que pierden la capacidad de generar potenciales de acción porque hay un déficit de NADPH (figura 2) (51).

### ***Macroangiopatías***

La macroangiopatía diabética consiste en el daño producido a los vasos de mayor calibre del organismo, principalmente a través de aterosclerosis de progreso acelerado con un daño más extenso y difuso en muchos te-

ritorios arteriales. Además, existe una falla en la vasculogénesis que lleva a la formación de menos vasos colaterales en respuesta a la isquemia. La rotura de placa y formación de trombos es más prevalente, por lo que conlleva a más ACV, insuficiencia cardíaca y síndromes coronarios agudos que corresponden a un 70% aproximadamente de las muertes en pacientes diabéticos. La acumulación intravascular de lípidos y detritos celulares caracteriza la formación de la placa aterosclerótica. Sin embargo, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica son procesos clave que promueven el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis en la diabetes, mediante múltiples vías de señalización (60).

La aterosclerosis comienza por la adhesión de monocitos a células endoteliales que luego migran al subendotelio y se diferencian en macrófagos. La acumulación de lípidos hace que el LDL se oxide y se genere una respuesta inflamatoria. Los macrófagos captan el LDL oxidado y se transforman en células espumosas que se acumulan en la pared de los vasos formando la placa aterosclerótica. La inflamación lleva a la secreción de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células musculares lisas vasculares que forman una capa fibrosa. La acumulación continua de macrófagos, linfocitos, lípidos y matriz de tejido conectivo, rodeada por la capa fibrosa, representa la placa aterosclerótica madura. La capa separa la circulación del sistema de coagulación

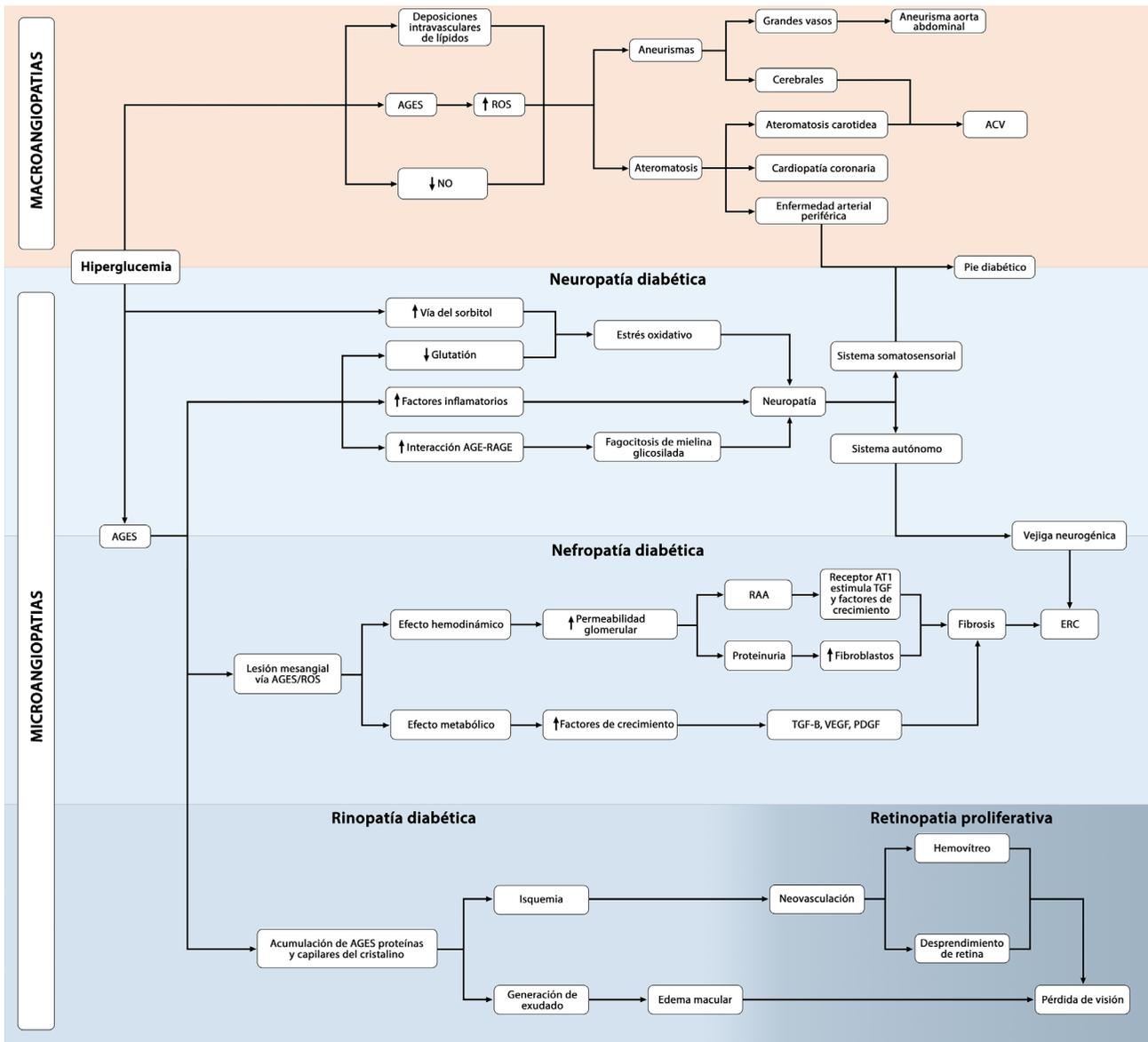
por lo que su estabilidad es un factor crítico en que se genere la rotura de la placa. La RI en los macrófagos estimula la apoptosis y promueve la formación de un núcleo necrótico en placas ateroscleróticas avanzadas (figura 2) (61).

En la DM, se genera una reducción en la resistencia de la capa fibrosa, lo que puede aumentar la probabilidad de rotura (3). También se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, con niveles aumentados de PAI-1 y disminución de tPA, cambios asociados con una mayor propensión a la formación de coágulos ya que las plaquetas están hiperfuncionales (62). La hiperglucemia induce ROS, lo que promueve la disfunción vascular. El estrés oxidativo promueve la inactivación y la reducción de la biodisponibilidad de NO, el aumento de la proliferación de células musculares vasculares, la adhesión de macrófagos, la apoptosis y remodelación vascular y mejora la activación plaquetaria. También puede conducir a una mayor producción de LDL oxidada en la pared del vaso (63). Además, aumenta la producción de DAG a partir de glucosa, aumentando así la activación de PKC, la que fosforila varias proteínas diana y afecta la permeabilidad vascular, disminuye la producción de NO y promueve la síntesis de matriz extracelular, el crecimiento celular, la adhesión de leucocitos y la activación de citocinas. Además, aumenta el estrés oxidativo mediante la activación de NADPH oxidasa, disminuyendo la producción de NO (figura 2) (64, 65).

El aumento de la actividad de la aldosa reductasa y la vía de los polioles, debido a la alta afluencia de glucosa, da como resultado la acumulación tóxica de compuestos como el sorbitol que genera ROS y promueve la vasoconstricción (66). Los niveles altos de glucosa y el estrés oxidativo aumentan las interacciones AGE-RAGE, alterando la señalización celular, promoviendo la expresión génica y mejorando el reclutamiento de leucocitos y la liberación de moléculas proinflamatorias y de adhesión. AGE genera ROS estimulando la actividad oxidasa de NADPH, reduciendo la actividad de eNOS y la producción endotelial de prostaciclina. Además, se activa NF- $\kappa$ B mediador clave de la respuesta inflamatoria (67, 68).

La vía PI-3K de la cascada de señalización de la insulina, pero no MAP-K, es resistente a la estimulación por insulina, lo que resulta en una activación preferencial de la vía MAP-K. La señalización de MAP-K en pacientes con RI tiene propiedades aterogénicas y mitogénicas que conducen a la aterosclerosis, mientras que los efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos de los niveles fisiológicos de insulina, que dependen de la vía PI-3K, se pierden. La vía de MAP-K que regula la secreción del vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1) del endotelio (69). La producción de NO es mediada por la vía de transducción de la señal PI-3K y, por lo tanto, se ve afectada en los estados de resistencia a la insulina, lo que promueve la disfunción endotelial y la aterosclerosis acelerada.

La RI puede promover la aterosclerosis al alterar procesos sistémicos como la dislipidemia y la hipertensión. En los macrófagos el deterioro de la señalización de la insulina y los niveles elevados de AG promueve la apoptosis en las lesiones ateroscleróticas. La dislipidemia es un hallazgo común en personas con DMT2, que típicamente tienen concentraciones plasmáticas elevadas de TG y niveles plasmáticos bajos de HDL-C (70). Adicionalmente pueden tener LDL pequeñas y densas más aterogénicas. El aumento de la grasa hepática afecta la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis (71). Los FFA pueden reducir la producción de NO a través de la estimulación dependiente de PKC de NADPH oxidasa, aumentando también la producción de ROS. La FFA elevada aumenta los marcadores de activación endotelial como ICAM-1, VCAM-1 y mieloperoxidasa, y puede facilitar el daño endotelial al aumentar la apoptosis (72).



**Figura 2:** Complicaciones estructurales. **Fuente:** Amanda Ortiz Chang, Yerko Medina Pereira, Simón Gonzales Olmedo, Melisa Aguirre Gaete y Cristhián Jerez Fernández. Ilustrador: Christian Cardemil.

La macroangiopatía diabética consiste en un daño producido a los vasos de mayor calibre del organismo guiado por el aumento en la generación de AGEs, reducción en la producción de NO y el aumento en las deposiciones intravasculares de lípidos que acarrearán el desarrollo de una aterosclerosis de progreso acelerado con un daño más extenso y difuso en muchos territorios arteria-

les. En la neuropatía diabética aumenta la vía del sorbitol lo que aumenta el estrés oxidativo en los nervios periféricos, mientras que el aumento de NADP<sup>+</sup> impide la regeneración del glutatión lo que lleva a daño oxidativo del axón y las células de Schwann. Se produce un aumento en la producción de factores proinflamatorios e incrementa la interacción AGE-RAGE que genera que

los macrófagos fagociten a la mielina que ha sido glicosilada. En la nefropatía diabética la lesión mesangial comandada vía AGES/ROS se subdivide en un efecto hemodinámico y uno metabólico. El hemodinámico produce aumento de la permeabilidad glomerular lo que implica una posterior activación del eje renina angiotensina aldosterona y aumento de la proteinuria mientras que el metabólico produce un aumento en la generación de factores de crecimiento, ambas rutas confluyen en el desarrollo de fibrosis a nivel glomerular con el desarrollo concomitante de Enfermedad Renal Crónica. En la retinopatía diabética la hiperglicemia mantenida lleva a la formación de AGES que se acumulan en proteínas del cristalino y en las membranas basales de los capilares retinales. Se produce un aumento de endotelina 1 que disminuye el flujo capilar causando isquemia, los pericitos responden produciendo factor de crecimiento vascular y luego mueren por destrucción por sorbitol y AGES, luego la membrana basal de los capilares retinianos aumenta su permeabilidad al ser glicosilada, permitiendo salida de plasma rico en lipoproteínas que forman exudados céreos, que si están cerca de la mácula pueden disminuir la agudeza visual. El tejido retinal en respuesta a la isquemia produce VEGF para estimular el crecimiento de vasos de neoformación que invaden el cuerpo vítreo, denotando el inicio de una fase proliferativa en la cual la rotura de los vasos de neoformación puede causar hemorragia vítrea que lleva a la ceguera.

Productos de glicación avanzada (AGES); Receptores para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE); Especies reactivas del oxígeno (ROS); Óxido nítrico (NO); Accidente cerebrovascular (ACV); Eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA); Enfermedad renal crónica (ERC).

### ***Otras complicaciones***

**Síndrome de Ovario poliquístico:** El desarrollo del síndrome de ovario poliquístico está dado principalmente por el progresivo avance de la RI que expresa una hipersecreción de insulina compensatoria acompañada de una menor depuración de dicha hormona. El aumento en las concentraciones de insulina produce una mayor producción de andrógenos debido a que aumenta la frecuencia de pulsos por parte de la hormona luteinizante (LH). De igual manera este aumento promueve una mayor secreción de andrógenos por parte del ovario y las glándulas suprarrenales y disminuye la síntesis hepática de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) aumentando la fracción libre de andrógenos y su actividad biológica (73, 74).

**Hígado graso:** En la actualidad aproximadamente un 70% de los pacientes que padecen DM2 tienen hígado graso no alcohólico, por lo que es una de las complicaciones más habituales. Incluye desde la esteatosis hepática hasta la esteatohepatitis no alcohólica y puede progresar a cirrosis hepática

si se genera un proceso fibrótico o cáncer hepático, además aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (75).

El hígado graso no alcohólico se caracteriza por una acumulación grasa dentro del hepatocito provocado por la resistencia a la insulina (la insulina no genera su efecto supresor de la lipólisis) que aumenta el flujo de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo al hígado. Estos lípidos además pueden causar lipotoxicidad hepática contribuyendo al desarrollo de esta condición, por ejemplo, el ácido palmítico aumenta la apoptosis de los hepatocitos. La esteatosis hepática puede contribuir aún más a la patogénesis de la DM2 al exacerbar la resistencia a la insulina ya que el hígado comienza a secretar proteínas diabetogénicas como la fenitoína-A, el factor de crecimiento de fibroblastos y la proteína unida a retinol. (75, 76).

### *Bases fisiopatológicas del tratamiento*

#### ***Nutrición***

La pérdida de peso se ha asociado con una mejora en el control glucémico y en otros factores cardiovasculares asociados a la DM2, por lo que la terapia nutricional es un pilar fundamental en el tratamiento de esta patología. La terapia de nutrición médica TNM es descrita como una terapia intensiva de nutrición que está enfocada y estructurada para ayudar a cambiar la con-

ducta alimentaria de los pacientes con diabetes. Su objetivo principal es lograr y mantener un control glucémico óptimo y una mejora metabólica mediante elecciones de alimentos saludables considerando las necesidades, preferencias y estilo de vida de los pacientes. Su uso adecuado demostró una reducción de la HbA1c del 0,5-2% y es particularmente beneficioso después del diagnóstico inicial de la patología en pacientes con control glucémico deficiente. Para su implementación requiere de una evaluación integral del patrón de alimentación del individuo, sus necesidades y estado nutricional. Es importante para la elección de un plan nutricional considerar la composición de los macronutrientes ya que tienen diferentes impactos en la glucemia (77).

**Carbohidratos:** Se recomienda reducir la carga glucémica total de carbohidratos y su índice glucémico (IG), que se refiere a la capacidad que tienen los carbohidratos de incrementar la glucemia en sangre, por lo que un carbohidrato con bajo índice glucémico aumenta lentamente la glucosa en sangre. Una dieta baja en carbohidratos, baja en grasas saturadas y alta en grasas insaturadas logra mayores mejoras en el perfil lipídico, la glucemia y una reducción en el número de medicamentos utilizados. Se aconseja reducir los carbohidratos totales a 40-45% de la ingesta calórica diaria total favoreciendo los que tengan un IG más bajo, ya que muestran mejores efectos en disminuir la glucemia. Además, estos alimentos suelen

tener un mayor contenido de fibra. La cual se recomienda aumentar ya que tiene beneficios en la saciedad, tiempo de tránsito gastrointestinal y la glucemia. Se recomiendan 14 g de fibra por 1000 calorías. Se deben limitar los azúcares añadidos en la dieta, la ingesta excesiva de bebidas azucaradas con gran contenido de fructosa influye negativamente generando más depósito de grasa visceral, disminuyendo la sensibilidad a la insulina y aumentando la lipogénesis de novo (77).

Un error común es considerar que la fructosa es mejor carbohidrato que la glucosa ya que posee un IG más bajo, pero en la actualidad se sabe que la fructosa es altamente adipogénica, por lo que su abuso lleva de igual forma a la resistencia a la insulina, además en el hígado, la fructosa experimenta un metabolismo intermedio de tres pasos que genera triosas-fosfatos que se unen a la vía de la glucólisis, por lo que la fructosa induce muy poca secreción de insulina (78).  
**Lípidos:** Es más importante el tipo de grasa que la cantidad ingerida. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados protege contra la mortalidad por ECV en pacientes con diabetes (77).

**Proteínas:** No se recomienda la restricción de proteínas ya que los pacientes diabéticos (especialmente los mal controlados) pierden más rápido una cantidad significativa de masa muscular a medida que envejecen. Los pacientes que se encuentran en una dieta

hipocalórica deben aumentar su ingesta de proteínas. La ingesta de proteínas no debe ser menor a 1,2 g/kg de peso corporal, aproximadamente 20-30% del total de calorías diarias (77).

**Fórmula nutricional específica para diabetes:** Una fórmula EN que contiene cargas altas en proteínas y bajas en carbohidratos puede mejorar significativamente el control de la glucosa en sujetos con diabetes tipo 2 en entornos ambulatorios, como lo demuestra el control mejorado de la glucosa observado sin una diferencia significativa en la respuesta a la insulina (79).

**Patrones dietarios:** El patrón dietético es una combinación general de alimentos beneficiosos que se consumen habitualmente, que juntos producen efectos sinérgicos para la salud. Los patrones dietéticos saludables son comúnmente ricos en frutas, verduras, nueces, legumbres, pescado, productos lácteos y aceites vegetales y bajos en carnes rojas, carnes rojas procesadas, granos refinados, sal y azúcar agregada (77).

Ejemplos de patrones dietéticos son: 1) Bajo en carbohidratos, 2) Bajo en IG, 3) Alto en fibra, 4) Alto en proteínas, 5) Vegetariano; Genera una reducción del 0,39% de la HbA1c, pero no tiene efecto sobre la glucemia en ayuna. (1) La carne tiene una alta cantidad de grasas saturadas que pueden desencadenar apoptosis de las células beta humanas y se asocian negativamente a

la secreción de insulina, la ingesta elevada de proteína animal puede inducir RI, 6) Mediterráneo: Es el que logra el máximo beneficio en el control glucémico, reduce la HbA1c en un 0,3-0,47% y tiene efectos beneficiosos cardiovasculares, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la oxidación e inflamación, 7) Dieta DASH (enfoques dietéticos para detener la hipertensión): Mejoran significativamente el control glucémico y los parámetros cardiometabólicos y marcadores de inflamación (77, 80). Adicionalmente a lo mencionado anteriormente, cabe destacar que la evidencia actual sugiere que la hora del día en que se consume la comida puede afectar el control glicémico. Comer una comida rica en carbohidratos por la noche produce un aumento de la glucemia postprandial en comparación con una comida por la mañana y comer alimentos con IG bajo por la mañana mejora la respuesta glucémica. Además, el consumir las grasas y proteínas con los alimentos en un orden de presentación específico puede reducir la respuesta glucémica. Se encontró que la ingestión de grasa en forma de aceite de oliva, media hora antes de una comida de papa, atenúa la glucosa e insulina posprandial en los diabéticos tipo 2, también se encontró que la proteína de la leche administrada como una precarga antes de consumir pan en lugar de la co ingestión de ambos alimentos, redujo significativamente la glucemia posprandial y la insulinemia (81).

### *Ejercicio*

Un estilo de vida sedentario es un factor de riesgo para la DM2, el estudio de salud de la mujer y en el estudio de factores de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica de Kuipio, mostró una reducción del 34% y una reducción del 56% del desarrollo de DM2 en participantes que caminan de 2 a 3 horas a la semana o al menos 40 minutos a la semana, respectivamente (1). Hay tres beneficios principales de la actividad física sobre el retraso del inicio de la DM2: 1) La contracción de las células del músculo esquelético induce un aumento del flujo sanguíneo hacia el músculo, lo que mejora la captación de glucosa del plasma; 2) La actividad física reduce la notoria grasa intraabdominal, que es un factor de riesgo conocido que promueve la RI; 3) El ejercicio de intensidad moderada mejora la captación de glucosa en un 40%. (82, 83, 84). La actividad física mejora la captación de glucosa y la sensibilidad a la insulina, pero también puede mejorar o incluso revertir la inflamación y el estrés oxidativo, que son factores predisponentes a la DM2 (83).

En sujetos con DM2 la dieta y el ejercicio físico EF producen pérdida de peso, lo que favorece la reducción del uso y la dosificación de fármacos de manera significativa. Dentro de los efectos positivos de la actividad física en pacientes con DM podemos encontrar; mejoría de la sensibilidad a la insulina, lo que disminuye la insulinemia

basal y posprandial; aumento en la utilización de glucosa por parte del músculo, debido a que incrementa su demanda energética contribuyendo a evitar la hiperglucemia (siendo destacables los ejercicios de fuerza muscular por sobre los aeróbicos dado que este aumenta en mayor medida la masa magra, la calidad muscular y la fuerza por unidad de volumen) mejoran y cambian las características de la fibra muscular además las respuestas mediadas por la contracción local, pueden aumentar la señalización intracelular, llevando a incrementos de los transportadores GLUT4 de membrana y sensibilidad a la insulina; reducción de las necesidades diarias de insulina, mejoría en los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones de la fibrinólisis debido a una reducción en la síntesis de fibrinógeno a nivel hepático; mejoría de la respuesta anormal de las catecolaminas al estrés, aumento del gasto energético y de la pérdida de grasa, que contribuye a controlar el peso corporal y evita la obesidad. Otros beneficios del EF en el diabético son aumento de la fuerza ósea, minimización de la sarcopenia, mejora el balance corporal, reduce el riesgo de caídas, disminuye la presión arterial y en menor medida el colesterol, LDL, triglicéridos y aumenta el HDL (84, 85).

Uno de los mecanismos planteados para explicar como la contracción muscular aumenta la captación de glucosa, es el transporte de glucosa activado por la AMPK y la proteína cinasa 1 dependiente de Ca<sup>2+</sup>/Cal-

modulina (CaMK1). El mecanismo de acción de este proceso puede ser descrito por medio de la siguiente secuencia: 1) Las contracciones musculares incrementan tanto la relación AMP/ATP, como las concentraciones de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina al interior celular; 2) Por un lado, el 5'AMP activa a la cinasa de la AMPK (AMPKK) y a la AMPK, y de manera adyacente, el aumento del Ca<sup>2+</sup> y del complejo Ca<sup>2+</sup>/ calmodulina citoplásmicos, activan a la CaMK1K (se sugiere que la AMPKK y CaMK1K puedan ser la misma enzima); 3) en conjunto el 5'-AMP como el AMPKK y CaMKIK activan a la AMPK; 4) La AMPK incrementa la transcripción de GLUT-4 y la hexocinasa y por mecanismos aún no bien esclarecidos y la translocación de GLUT- 4; 5) Finalmente, el aumento en la transcripción de GLUT-4, de la hexocinasa y de la translocación de GLUT-4, producen un incremento en el transporte y fosforilación de la glucosa (86).

Un estudio realizado el año 2010, en jóvenes sanos, los cuales fueron sometidos a entrenamiento físico en estado de ayuno o bien con aporte de dieta hipercalórica: obtuvieron que el entrenamiento físico en ayuno aumentó significativamente la cantidad transportadores Glut-4 en un 28% y la fosforilación de la AMP-Kinasa en un 25%, la traslocasa/CD36 en un 30% y la carnitin palmitoiltransferasa 1 mRNA (CPT1mRNA) en un 30% en comparación con el grupo control. Indicando que tanto la tasa de oxidación de ácidos grasos, tolerancia a

la glucosa y la sensibilidad a la insulina se vieron incrementados en comparación al grupo de control (86).

### ***Insulina***

La insulina exógena mejora la capacidad del cuerpo para metabolizar los carbohidratos, almacenar glucosa en el hígado y convertir el glucógeno en almacenamiento de grasa. Es el tratamiento principal en todos los pacientes con DM1. En la DM2 la insulina se considera en combinación con agentes orales cuando la A1c es  $\geq 7,5\%$  (87).

En estadios avanzados de la enfermedad en donde se puede observar poca o nula respuesta a la terapia farmacológica con ADO y se inicia tratamiento con insulina exógena, esta debe de acompañarse con cambios en el hábito alimentario del individuo ya que si no existen cambios en la dieta hipercalórica, la insulina exógena provoca la expansión del tejido graso debido a su efecto lipogénico, dado que promueve el almacenamiento energético en forma de lípidos en las células del tejido adiposo, además la insulina estimula la adipogénesis mediante activación de factores de transcripción que inducen la transcripción de PPAR-gamma mediante la inhibición de la actividad de FOXO1 (87).

Existen presentaciones basales o de acción prolongada y el bolo o prandial. Las basales permiten una absorción más lenta, sin picos y una acción de larga duración lo que simu-

la de mejor forma la secreción basal de insulina. Generalmente se administra una vez al día, cada 24 horas, todos los días a la misma hora. La insulina en bolo es de acción rápida y se utiliza para cubrir la hora de las comidas junto a la insulina basal (87).

### ***Hipoglucemiantes no insulina.***

#### **A-Biguanidas**

La metformina es un fármaco derivado de la guanidina usado como terapia farmacológica de primera línea en la DM2. Existe gran controversia sobre su mecanismo de acción, pero hasta ahora se sabe que reduce la tasa de producción de glucosa hepática, mejora la acción de la insulina en el músculo esquelético, aumenta la actividad del IR y de los IRS-2, aumenta el metabolismo anaeróbico en la pared intestinal, aumenta los niveles de GLP-1 e induce una regulación positiva en la expresión de sus receptores en las células  $\beta$ , reduce la actividad de la DPP-4 y tiene un efecto protector de la vasculatura al reducir niveles de marcadores de disfunción endotelial. Además, en algunos estudios se ha visto que disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal (88, 89, 90).

Sus efectos tienen una gran variabilidad interindividual, su captación por el organismo es dependiente de transportadores de membrana SLC22A, OCT1, OCTN1, MATE y PMAT. La metformina inhibe la

respiración mitocondrial del complejo I de la cadena respiratoria lo que resulta en un aumento de la actividad de la AMP kinaasa que promueve la acción de la insulina y reduce la gluconeogénesis hepática, ya que este órgano posee gran cantidad de receptores SLC22A. El aumento del AMPc también se opone a la acción del glucagón (figura 3) (91).

Mejora la captación de glucosa mediante una mayor translocación de GLUT-1 a la membrana. En el músculo genera un aumento de la actividad tirosina quinasa del IR y una mayor translocación de los receptores GLUT-4 (figura 3). Debido a los mecanismos anteriormente descritos, la metformina disminuye los estados hiperglucémicos, con un riesgo muy bajo de hipoglucemias. Esto resulta en una disminución de la HbA1c en personas con DM tipo 2 de entre 1 y 2%, dependiendo de la dosis. Los efectos adversos de este fármaco incluyen efectos en el sistema GI (principalmente diarrea) y se ha asociado a una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B12. Se cree que la metformina induce malabsorción de vitamina B12 y factor intrínseco en el íleon, un efecto que puede revertirse aumentando la ingesta de calcio, por lo que se sugiere suplementación cuando sea necesario. Cuando la molécula de metformina es protonada, se dirige al núcleo de hidrocarburo de la membrana de las células del íleon cargando positivamente su membrana, de esta manera el flujo de calcio se des-

plaza por las fuerzas de repulsión alterando la unión dependiente de calcio del complejo IF-vitamina B12 al receptor de cubilina en el íleon lo que produce la malabsorción de vitamina B12 (92).

La metformina altera el metabolismo oxidativo y el transporte de agentes oxido-reductores a través de las membranas mitocondriales inhibiendo el metabolismo aerobio, además incrementa la producción de lactato intestinal, esto contribuye a un aumento del ácido láctico de manera dependiente a su concentración plasmática, si esto se suma a una condición secundaria que interrumpe aún más la producción o eliminación de lactato, se puede generar acidosis láctica asociada a metformina (MALA). Se espera que el próximo ensayo GLINT (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycemia Trial) demuestra definitivamente hasta qué punto la metformina protege la vasculatura en una población prediabética con alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos (90, 88).

### **B-Inhibidores de la DPP-4 y análogos del GLP-1**

Los inhibidores de la DPP-4 bloquean la degradación de GLP-1 y GIP aumentando sus niveles activos, tienen un impacto modesto en el control glucémico, son bien tolerados y no generan hipoglucemia (93). Además, al inhibir la degradación de SDF-1 $\alpha$ , los inhibidores de DPP-4 pueden mejorar la

localización de células progenitoras endoteliales y, por lo tanto, ejercer protección vascular, pero esto aún no ha sido demostrado por ensayos clínicos. Los agonistas del receptor de GLP-1 son derivados peptídicos del GLP-1 humano diseñados para resistir la actividad de la DPP-4, por lo que tienen una vida media más prolongada (93).

Los GLP-1RA se describen como de acción corta o de acción prolongada, según sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los GLP-1RA de acción corta tienen una vida media de 2 a 4 h, por lo que necesitan una administración una o dos veces al día. Los GLP-1RA de acción prolongada tienen una vida media > 12 h (liraglutida), y otros, como albiglutida, dulaglutida, exenatida de liberación prolongada y semaglutida tienen una vida media de hasta 14 días. Estas propiedades permiten la administración una vez a la semana de los GLP-1RA de acción más prolongada (93, 94, 95). El efecto farmacodinámico de los GLP-1RA sobre el control glucémico difiere entre las preparaciones de acción corta y las de acción prolongada. Los GLP-1RA de acción corta reducen principalmente la respuesta de la glucosa posprandial al desacelerar el vaciamiento gástrico además de mejorar la secreción de insulina. Los GLP-1RA de acción prolongada reducen el nivel de glucosa en sangre en ayunas al estimular la secreción de insulina y reducir el glucagón durante un período de tiempo prolongado. Ambos fármacos se usan como complemento a la terapia con metformina (figura 3). (93, 95).

Según su estructura química los potenciadores de incretinas se dividen en los que imitan a la molécula de la DPP-4 (peptidomiméticos) entre los que se encuentran VILDA y SAXA y los que no la imitan (no peptidomiméticos) SITA, LINA y ALO. Se dividen en peptidomiméticos (imitan a DPP-4) y no peptidomiméticos (no imitan a DPP-4). Los no peptidomiméticos tienen intrínsecamente una vida media larga, actúan en forma no covalente en el sitio catalítico del sustrato de la DPP-4 con acción inhibitoria sostenida por 24 horas. En cambio, los peptidomiméticos tienen una vida media muy corta, que es prolongada por la fracción cianopirrolidina presente en estos fármacos (95).

En monoterapia la exenatida reduce la HbA1c en 0,7 a 0,9%, e induce baja de 2,8-3,1 kg de peso corporal (93). El alto costo económico de los Análogos de GLP-1 y el uso inyectable para su implementación hace que en las guías clínicas chilenas prefieran los IDPP-4. Se sugiere considerar el uso de los Análogos de GLP-1 en personas adultas con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> 28 (96).

### **C-Sulfonilureas**

La función principal de las sulfonilureas es aumentar la liberación de la insulina desde el páncreas. Estas actúan mediante la unión a un receptor de la sulfonilurea de alta afinidad de 140 kDa asociado a un canal rectificador de potasio de entrada de las células

pancreáticas beta sensible a ATP. La unión de una sulfonilurea inhibe el flujo de iones de potasio a través del canal generando como resultado la despolarización de estas. La despolarización abre un canal de calcio activado por voltaje y da como resultado la afluencia de calcio y con la entrada de este la liberación de la insulina preformada. Los secretagogos de insulina cierran el canal de potasio dependiente de ATP, despolarizando la membrana y causando un aumento en la liberación de insulina por el mismo mecanismo (figura 3) (97, 98).

### **D-Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT-2)**

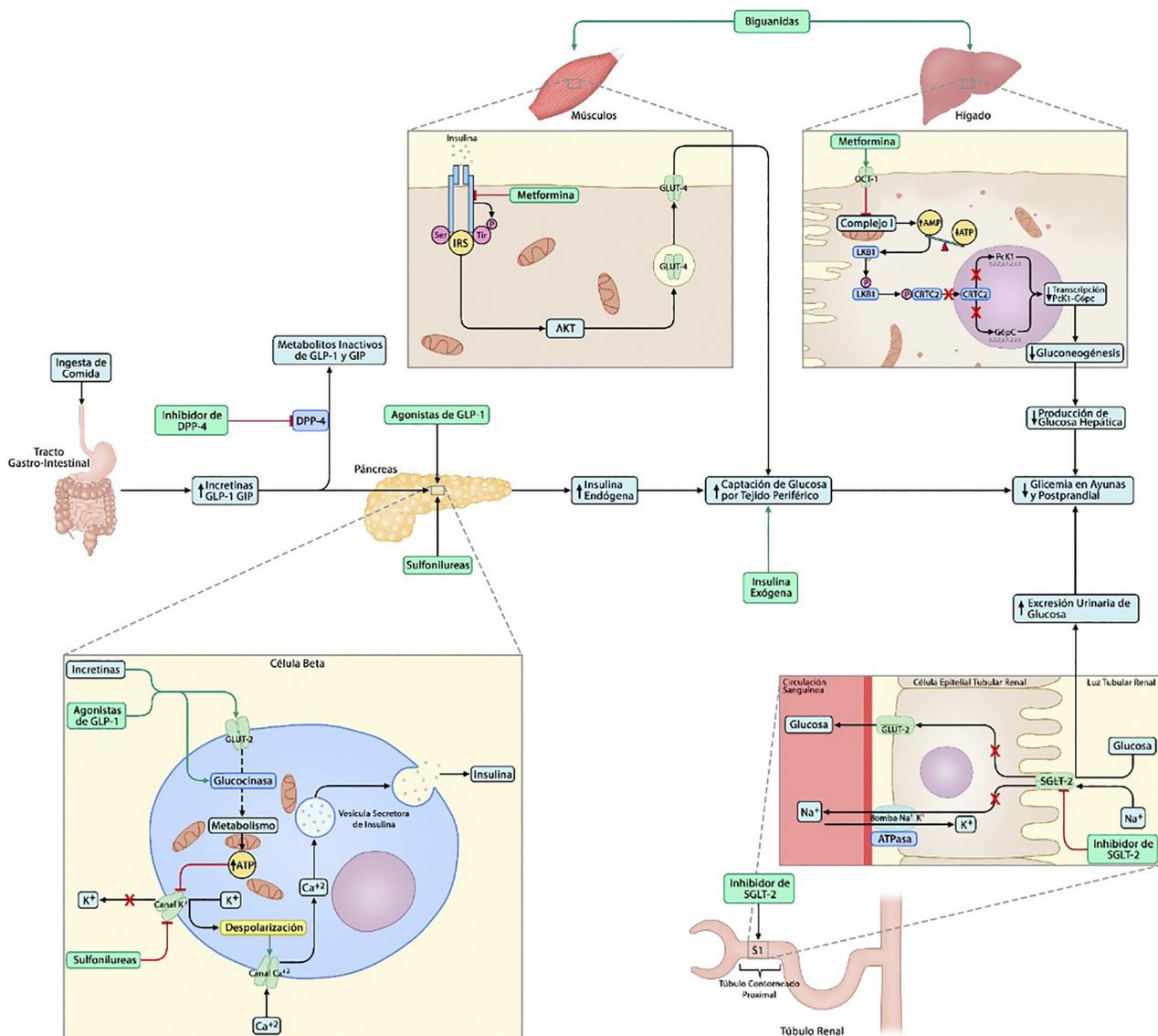
La glucosa se filtra libremente por los glomerulos renales y es reabsorbida en los túbulos proximales por acción de los transportadores de sodio-glucosa (SGLT). El transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) representa 90% de la reabsorción de glucosa; al generar inhibición de este transportador se desarrolla glucosuria producto de la menor reabsorción concomitante y se reducen los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2. Este efecto se acompaña de un efecto diuresis osmótica inducida por la glucosa favoreciendo la reducción de esta (11, 99, 100).

*Efecto cardioprotector de los inhibidores de SGLT2:* En el túbulo proximal los inhibidores de SGLT2 han demostrado tener efecto sobre el cotransportador sodio hidróge-

no (NHE3), responsable de la reabsorción tubular de sodio, que está implicado en la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos. Los inhibidores de SGLT2 favorecen la excreción de bicarbonato con aumento en la acidemia, además de permitir una mayor natriuresis mediante su acción inhibitoria sobre el cotransportador NHE3 obteniendo como resultado una disminución del volumen intravascular circulante, hecho correlacionado directamente con el descenso del estrés en la pared cardiaca, teniendo efectos benéficos disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardiaca (100,101). Adicionalmente en modelos experimentales los inhibidores de SGLT2 han evidenciado su efecto al disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica. En modelos animales con insuficiencia cardiaca la actividad del cotransportador NHE3 se ha visto incrementada a nivel cardiaco, produciendo aumento de sodio intracelular en los cardiomiocitos y de calcio por medio de la acción de los NHE3, efecto traducido en miocardiopatía y desarrollo de fibrosis. Baartscheer y su grupo refieren que la acción de la empagliflozina inhibe los cotransportadores NHE3, efecto traducido en la reducción del calcio intracelular, evento que a su vez evita el estrés oxidativo que lleva al remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca. Al reducir el calcio intracelular se produce un incremento del calcio mitocondrial, la regulación de este último permite la activación de cascadas de señalización para la síntesis

de ATP y vías antioxidantes. Los efectos en la natriuresis favorecen la disminución en la precarga cardiaca, mientras que la poscarga se correlaciona con disminución de la rigidez de los vasos sanguíneos permitiendo un mejor flujo subendocárdico (100, 101). Se ha evidenciado que tanto el uso de canagli-

flozina como de dapagliflozina ejercen un factor cardioprotector al reducir la cantidad de episodios dañinos de estirpe cardiovascular en aquellos pacientes tratados con los estos agentes, denotando de esta manera el potencial terapéutico de estos fármacos (102, 103).



**Figura 3:** Manejo farmacológico DM2. **Fuente:** Amanda Ortiz Chang, Yerko Medina Pereira, Simón Gonzales Olmedo, Melisa Aguirre Gaete y Crishtián Jerez Fernández. Ilustrador: Christian Cardemil.

Los agonistas de GLP-1 actúan mediante efecto incretina aumentando la liberación de insulina por parte de la célula beta pancreática favoreciendo el metabolismo de la glucosa. Los inhibidores de DPP4 producen inhibición de la enzima DPP4 aumentando las concentraciones de incretinas circulantes al disminuir la metabolización de estas. Los secretagogos de insulina como las sulfonilureas cierran el canal de potasio dependiente de ATP, despolarizando la membrana y causando un aumento en la liberación de insulina. Por otro lado respecto a las biguanidas se sabe que inhiben la respiración mitocondrial del complejo I de la cadena respiratoria lo que resulta en un aumento de la actividad de la AMP quinasa que promueve la acción de la insulina y reduce la gluconeogénesis hepática mientras que en el músculo genera un aumento de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina y una mayor translocación de los receptores GLUT-4 disminuyendo los estados hiperglucémicos no obstante el mecanismo de acción exacto aún no está del todo esclarecido. Finalmente, los inhibidores de SGLT-2 al generar inhibición de este transportador desarrollan una menor reabsorción de glucosa a nivel renal reduciendo los niveles de glucosa circulantes.

## **Discusión**

La diabetes mellitus, se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, debido a las altas tasas de

mortalidad y morbilidad que acarrea esta patología multifactorial en donde tanto la predisposición genética como estilos de vida poco saludables juegan un rol gatillante en el desarrollo de esta. Las elevadas concentraciones de glucosa por largos periodos de tiempo inducen cambios metabólicos importantes que conllevan a alteraciones generalizadas en el organismo acompañadas de un daño progresivo a largo plazo en diferentes órganos destacando complicaciones específicas como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, de igual manera, los pacientes con diabetes presentan a su vez un incremento en el desarrollo de enfermedad ateroscleróticas, enfermedad arterial periférica y cerebrovascular, todos elementos que generan un efecto deletéreo en la calidad de vida de la persona que lo padece. La aplicación temprana de medidas no farmacológicas y farmacológicas en este grupo de pacientes puede reducir en forma importante la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, tanto cambios de estilo de vida, basados en una dieta saludable y actividad física regular acompañada con una moderada reducción de peso constituyen medidas exitosas en el manejo de esta enfermedad que ha ido en un ascenso constante estos últimos años.

## **Agradecimientos**

Se agradece a la Dra. Natalia Hassan, al Dr. Flavio Carrión y al Dr. Claudio Rojas Cabello por su contribución en la revisión

técnica del presente artículo. Se agradece a Christian Eduardo Cardemil Canales por su contribución en el material gráfico del presente artículo. Se agradece a Benjamín Hermansen por su contribución en la traducción del presente artículo.

**Fuentes de financiación:** La investigación se desarrolló sin financiamientos externos.

**Declaración de conflictos de interés:** Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

## Referencias

- Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1-34. doi:10.3390/ijms21176275
- International diabetes federation. International diabetes federation. International diabetes federation.
- Petersen M, Vatner D. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *HHS Public Access.* 2018;13(10):572-587. doi:10.1038/nrendo.2017.80. Regulation
- Dashty M. A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1339-1352. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.04.027
- Keane K, Newsholme P. *Metabolic Regulation of Insulin Secretion.* Vol 95. 1st ed. Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-800174-5.00001-6
- Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018;217(7):2273-2289. doi:10.1083/jcb.201802095
- de Jesús Sandoval-Muñoz R, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex.* 2016;152(4):547-557.
- Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019;96:46-55. doi:10.1016/j.metabol.2019.04.014
- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013;17(6):819-837. doi:10.1016/j.cmet.2013.04.008
- Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-536. doi:10.1016/S2213-8587(15)00482-9
- DeFronzo RA, Davidson JA, del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: A new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14(1):5-14. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x
- Pereira-Moreira R, Muscelli E. Effect of Insulin on Proximal Tubules Handling of Glucose: A Systematic Review. *J Diabetes Res.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8492467
- Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214-228.
- Díaz S. Papel de las isoformas del receptor de insulina en la regulación de la homeostasia glucídica y lipídica en un modelo de diabetes experimental. Published online 2017;1.106. <https://eprints.ucm.es/43693/1/T39014.pdf>
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22. doi:10.1172/JCI77812

16. Visser M, Mcquillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels. Published online 2015.
17. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(7):360-369. doi:10.1016/j.endonu.2011.05.008
18. Conesa González AI, González Calero TM. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. *Rev Cuba Endocrinol.* 2012;23(2):186-194.
19. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 2013;4(4):46-57. doi:10.5897/jpap2013.0001
20. Kluth O, Mirhashemi F, Scherneck S, et al. Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: Role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia.* 2011;54(3):605-616. doi:10.1007/s00125-010-1973-8
21. Cano R, Villalobos M, Aguirre M, et al. Tisular Y No Una Enfermedad From Obesity To Diabetes: Insulin-Resistance. Published online 2017.
22. Alam F, Kamal MA, Islam MA, Banu S. Current Genetic and Epigenetic Insights into Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets.* 2019;19(6):717-718. doi:10.2174/187153031906190724104004
23. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017;44(3):226-233. doi:10.4067/s0717-75182017000300226
24. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(6):301-313. doi:10.3109/10408363.2015.1041582
25. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(12):742-753. doi:10.1038/s41579-019-0256-8
26. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2013;47(2):421-434.
27. Palau-Rodriguez M, Tulipani S, Queipo-Ortuño MI, Urpi-Sarda M, Tinahones FJ, Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol.* 2015;6(OCT):1-12. doi:10.3389/fmicb.2015.01151
28. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-1521. doi:10.1136/gutjnl-2014-306928
29. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010;5(2). doi:10.1371/journal.pone.0009085
30. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab.* 2015;22(4):658-668. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.026
31. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-276. doi:10.1177/1479164117701876
32. López Zubizarreta M, Hernández Mezquita MÁ, Miralles García JM, Barrueco Ferrero M. Tobacco and diabetes: clinical relevance and approach to smoking cessation in diabetic smokers. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64(4):221-231. doi:10.1016/j.endinu.2017.02.010
33. Besingi W, Johansson Å. Smoke-related DNA methylation changes in the etiology of human disease. *Hum Mol Genet.* 2014;23(9):2290-2297. doi:10.1093/hmg/ddt621

34. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-2251. doi:10.1016/S0140-6736(17)30058-2
35. Risk NCD, Collaboration F. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England). 2016;387(10027):1513-1530. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8
36. Fu Z, R. Gilbert E, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2012;9(1):25-53. doi:10.2174/15733998130104
37. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169-181. doi:10.1016/S0140-6736(11)60614-4
38. Corkey BE. Banting lecture 2011: Hyperinsulinemia: Cause or consequence? *Diabetes*. 2012;61(1):4-13. doi:10.2337/db11-1483
39. Jeffrey KD, Alejandro EU, Luciani DS, et al. Carboxypeptidase E mediates palmitate-induced  $\beta$ -cell ER stress and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(24):8452-8457. doi:10.1073/pnas.0711232105
40. Staaf J, Ubhayasekera SJKA, Sargsyan E, et al. Initial hyperinsulinemia and subsequent  $\beta$ -cell dysfunction is associated with elevated palmitate levels. *Pediatr Res*. 2016;80(2):267-274. doi:10.1038/pr.2016.80
41. Vincent Poutout, Julie Amyot, Meriem Semache, Bader Zarrouki, Derek Hagman GF. Glucoliotoxicity of pancreatic beta cells. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):289-298. doi:10.1016/j.bbaliip.2009.08.006.Glucolipototoxicity
42. McCormack SE, Shaham O, Mccarthy MA, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):52-61. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00087.x
43. Thomas J. Wang, Martin G. Larson, Ramachandran S. Vasan, Susan Cheng, Eugene P. Rhee, Elizabeth McCabe, Gregory D. Lewis, Caroline S. Fox, Paul F. Jacques, Céline Fernandez, Christopher J. O'Donnell, Stephen A. Carr, Vamsi K. Mootha, Jose C. Florez, Amand CB, Clish and REG. Metabolite profiles and diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448-453. doi:10.1038/nm.2307. Metabolite
44. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2018;107(April):306-328. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.157
45. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):677-695. doi:10.1016/j.ecl.2013.07.001
46. Cepas V, Collino M, Mayo JC, Sainz RM. Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases. *Antioxidants*. 2020;9(2):1-20. doi:10.3390/antiox9020142
47. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(Cml). doi:10.1155/2020/3818196
48. Mosquera JA. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación. *Invest Clin*. 2010;51(2):257-268.
49. L. Díaz-Casasola DL-P. Productos finales de glicación avanzada. *Med e Investig*. 2016;4(1):52-57.
50. Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology*. 2019;20(3):279-301. doi:10.1007/s10522-019-09808-3

51. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. artículo revisión rev Med Chile. 2012;140:1593-1605.
52. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018;61(1):29-38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8
53. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026
54. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*. 2017;17(1):e6839. doi:10.5867/medwave.2017.01.6839
55. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143393
56. Shraim BA, Moursi MO, Benter IF, Habib AM, Akhtar S. The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Family of Receptor Tyrosine Kinases in Mediating Diabetes-Induced Cardiovascular Complications. *Front Pharmacol*. 2021;12(August):1-23. doi:10.3389/fphar.2021.701390
57. Tervaert TWC, Mooyart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-563. doi:10.1681/ASN.2010010010
58. Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. An update on the diagnosis, treatment and prevention of diabetic peripheral neuropathy. *Angiología*. 2017;69(3):174-181. doi:10.1016/j.angio.2016.06.005
59. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):747-787. doi:10.1016/j.ecl.2013.06.001
60. Yu Y, Zhou Z, Sun K, et al. Association between coronary artery atherosclerosis and plasma glucose levels assessed by dual-source computed tomography. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6050-6059. doi:10.21037/jtd.2018.10.62
61. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):20-33. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312802
62. Moore KJ, Tabas I. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355. doi:10.1016/j.cell.2011.04.005.The
63. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5(4):444. doi:10.4239/wjd.v5.i4.444
64. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
65. Geraldès P, King GL. Emission security- Tempest Attacks. *Circ Res*. 2010;106(8):1319-1331. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.Activation
66. Cruz Hernández J, no Licea Puig ME, ar Hernández García P, is Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab*. 2011;58(2):102-107.
67. Mu EG, Ang M, Escorza Q. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB Rev Educ bioquímica*. 2013;32(2):53-66.
68. Carvajal Carvajal C. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. *Med Leg Costa Rica*. 2015;32(1):154-160.
69. Muntoni S, Muntoni S. Insulin resistance: Pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(1):25-36. doi:10.1159/000323395
70. Bornfeldt K, Tabas I. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. *Bone*. 2011;23(1):1-20. doi:10.1016/j.cmet.2011.07.015.Insulin
71. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi:10.1056/nejmoa1203858
72. Goldberg I, Schulze C. Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart. *Cell metab*. 2012;23(1):1-16. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.006.Lipid

73. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):628-637. doi:10.1210/jc.2012-3908
74. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. doi:10.1210/er.2011-1034
75. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096-1108. doi:10.1016/j.metabol.2016.01.001
76. Ramos-Molina B, Macías-González M, TINAHONES F. Hígado graso no alcohólico y diabetes tipo 2: epidemiología, fenotipo y fisiopatología del paciente con diabetes e hígado graso no alcohólico. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;1(Supl.2):16-20.
77. Hamdy O, Barakatun-Nisak MY. Nutrition in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):799-817. doi:10.1016/j.ecl.2016.06.010
78. Carvallo P, Carvallo E, Barbosa-Da-Silva S, Mandarim-De-Lacerda CA, Hernández A, Del Sol M. Metabolic effects of excessive fructose consumption added. *Int J Morphol.* 2019;37(3):1058-1066. doi:10.4067/S0717-95022019000301058
79. Huhmann MB, Yamamoto S, Neutel JM, Cohen SS, Ochoa Gautier JB. Very high-protein and low-carbohydrate enteral nutrition formula and plasma glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover trial. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41387-018-0053-x
80. Chiu THT, Pan WH, Lin MN, Lin CL. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: A prospective study. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41387-018-0022-4
81. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41387-020-0109-6
82. Vetrivel Venkatasamy V, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(8):1764-1766. doi:10.7860/JCDR/2013/6518.3306
83. Hernández J, Licea M. Role of physical exercise in persons presenting with diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol.* 2010;2(1):1-20. doi:10.1177/026988110101500107
84. Márquez J, Suárez R. El ejercicio en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012;48(4):1-10. doi:10.1016/S0304-5412(12)70482-1
85. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):141-159. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06785.x
86. Van Proeyen K, Szlufcik K, Nielens H, et al. Training in the fasted state improves glucose tolerance during fat-rich diet. *J Physiol.* 2010;588(21):4289-4302. doi:10.1113/jphysiol.2010.196493
87. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(8):638-652. doi:10.1016/S2213-8587(15)00097-2
88. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586-1593. doi:10.1007/s00125-017-4336-x
89. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071-1094. doi:10.1007/s40265-015-0416-8
90. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):143-156. doi:10.1038/nrendo.2013.256
91. Griffin SJ, Angelyn Bethel M, Holman RR, et al. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: The glint feasibility RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2018;22(18). doi:10.3310/hta22180

92. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World J Diabetes.* 2021;12(7):916-931. doi:10.4239/wjd.v12.i7.916
93. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(April):1-13. doi:10.3389/fendo.2020.00178
94. Alfonso Figueredo E, Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Batista Acosta Y, Peña Garcell Y. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med.* 2016;55(3):239-256.
95. Carmen DRA, Aylwin G. Nuevos Fármacos En Diabetes Mellitus New Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus. *Rev Clínica Las Condes.* 2016;27(2):235-256.
96. Ministerio de Salud Chile. Guía Práctica Clínica Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Panam Salud Pública.* 2017;5(1):15-36. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718\\_GPC\\_Tratamiento\\_de\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_2\\_/718GER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf)
97. Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, et al. Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(1):132-157. doi:10.4103/ijem.IJEM\_556\_17
98. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:1-14. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.028
99. Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):34-42. doi:10.1210/jc.2009-0473
100. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
101. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60(3):568-573. doi:10.1007/s00125-016-4134-x
102. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925
103. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303