

MÓDULO 2

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2

Juan José Gagliardino y Héctor Del Zotto

CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET), Centro Colaborador OPS/OMS, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

La glucemia es consecuencia del balance entre su aporte (exógeno y endógeno) y su consumo periférico (tejidos insulino-dependientes y no dependientes) (**Figura 1**). La glucosa es un sustrato metabólico esencial para ciertos tejidos, como el nervioso, y participa además en procesos que pueden ser nocivos para el organismo (glucoxidación) (1). Por este motivo, su nivel circulante está controlado en forma muy precisa y en condiciones normales oscila dentro de un rango de concentración estrecho.

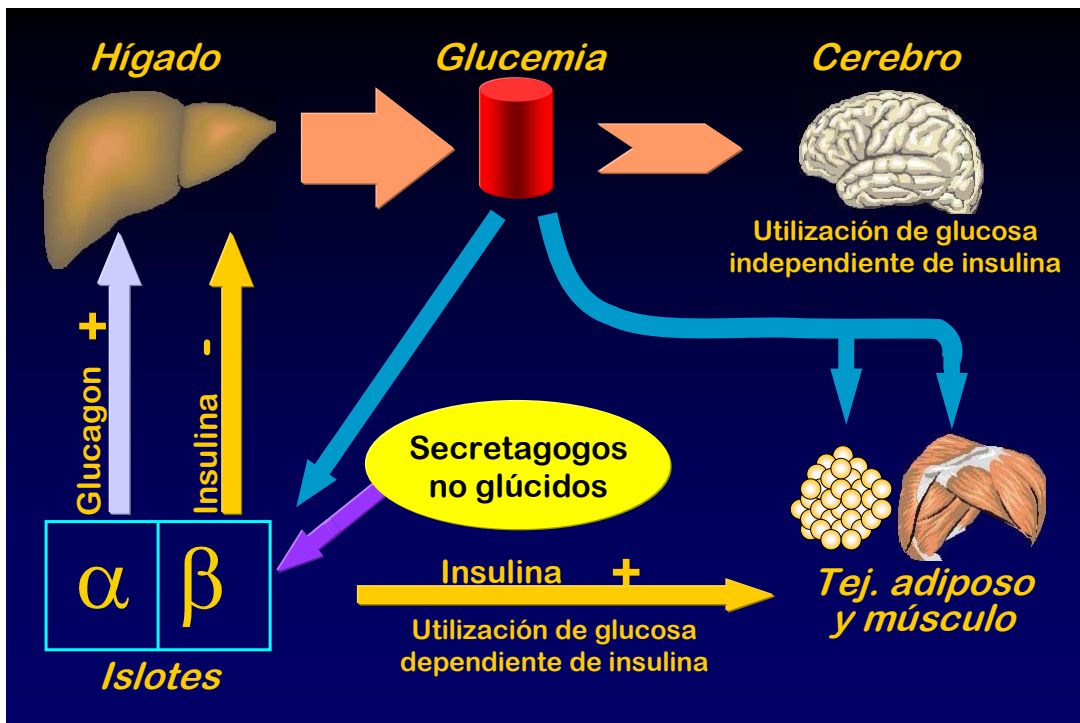


Figura 1. Factores que participan en la regulación de la glucemia en condiciones de ayuno.

El aporte exógeno depende de la ingestión de alimentos y, por lo tanto, varía a lo largo del día según el horario de las comidas. Entre esos intervalos el nivel depende del aporte hepático de glucosa.

Si bien la regulación del aporte hepático y el consumo periférico de glucosa es multifactorial, la insulina es fundamental. Como muestra la **Figura 2**, los cambios en la glucemia a lo largo del día se acompañan de cambios paralelos y de magnitud similar en la concentración de insulina. Más adelante veremos que esta sincronización se debe a un mecanismo que permite regular la secreción de esta hormona en las células β .

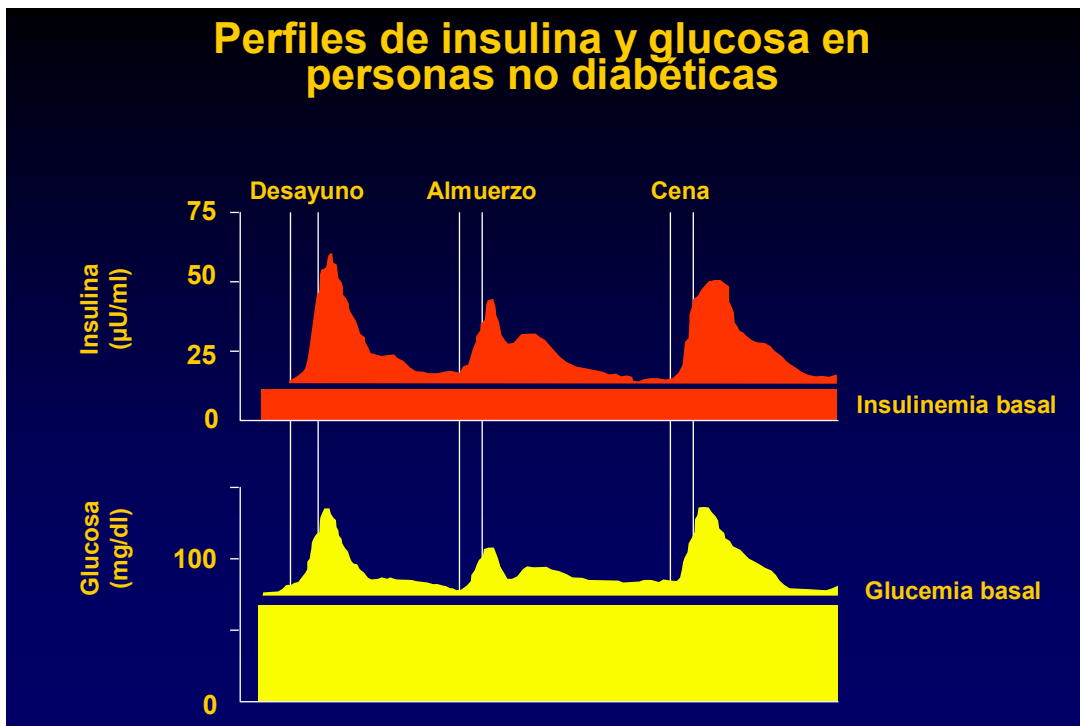


Figura 2. Variaciones de la glucemia y la insulinemia a lo largo del día.

La magnitud de los efectos biológicos de la insulina no solo depende de la concentración absoluta de la hormona sino también de la sensibilidad de los tejidos blanco a la hormona.

Estos dos procesos, secreción de insulina y sensibilidad de los tejidos a la insulina, están íntimamente relacionados en una especie de mecanismo de retroalimentación. Si graficamos la secreción de insulina (ordenadas), en función de la sensibilidad de los tejidos a la insulina (abscisa), obtendremos una curva de tipo hiperbólica (**Figura 3**) (2,3). En la medida en que las células β liberen una cantidad de insulina suficiente para cubrir la demanda de hormona, condicionada por las variaciones de la sensibilidad, la glucemia se mantendrá dentro de límites normales. Pero, si por alguna razón la cantidad de insulina liberada no cubre esa demanda, aparecerá un defecto en la homeostasis de la glucosa que, según sea el grado del déficit de insulina, se manifestará como tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (3).

Relación secreción:sensibilidad a la insulina

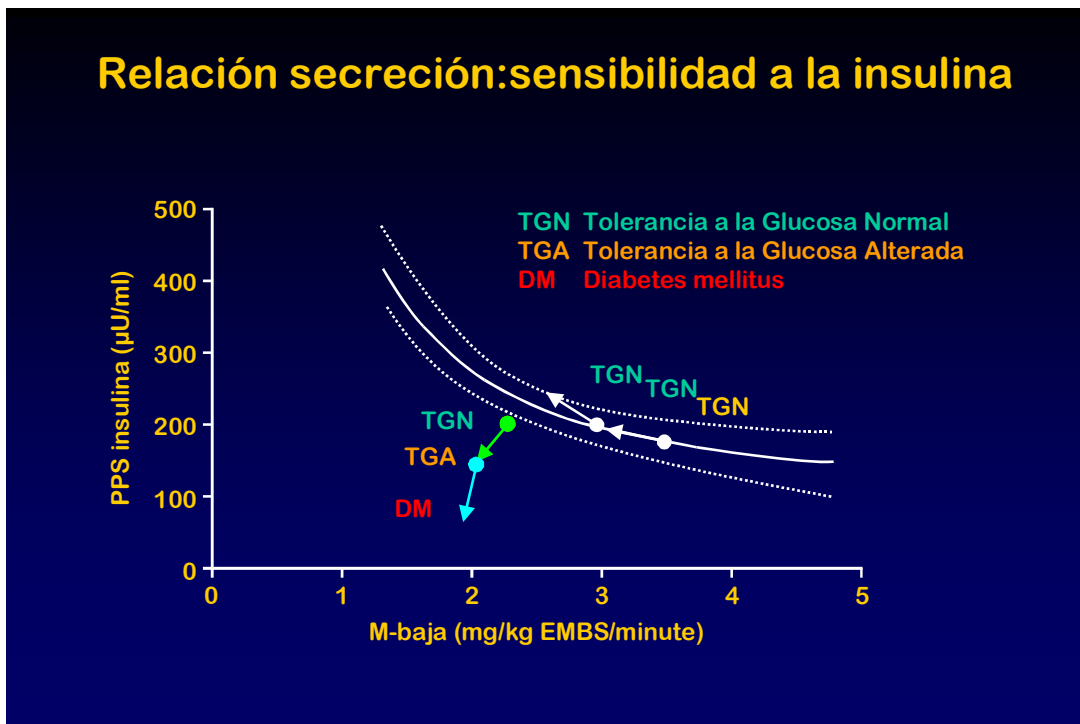


Figura 3. Relación insulinemia (primer pico de secreción) y sensibilidad a la insulina en condiciones normales (tolerancia a la glucosa normal, TGN), de TGA y de DMT2.

Adaptado de Weyer et al., 1999 (3).

Esto significa que la TGA o la diabetes siempre se acompañan de algún grado de fallo de la célula β . Además, implica que **en la patogenia de la DMT2 debemos considerar: 1)** la función de las células β , **2)** la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona y **3)** los cambios metabólicos consecutivos al desacople entre función β y respuesta a la insulina. Debemos también agregar una base de predisposición genética identificada a nivel clínico en caso de familiares con diabetes. Para comprender este proceso, describiremos cada uno de estos componentes en forma separada.

Regulación de la secreción de insulina y de la masa de células β

La cantidad de insulina liberada en un momento dado y frente a un determinado estímulo depende tanto de la capacidad secretora como de la masa funcionante de células β .

Secreción de insulina: La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso (RER) de las células β pancreáticas como un péptido precursor de cadena única, denominado preproinsulina, que al perder el péptido de señalización se convierte en proinsulina y pasa al complejo de Golgi que la empaqueta en forma de gránulo. La proinsulina humana está compuesta por una cadena única de 86 aminoácidos en la que las cadenas A y B de la insulina se hallan unidas entre sí por medio de un péptido intermediario.

En el interior del gránulo la proinsulina es procesada en forma secuencial por una endo y una exopeptidasa. Este proceso ocurre durante el transporte del gránulo desde el complejo de Golgi hasta la membrana celular, lo que da lugar a la formación de insulina y el péptido conector o péptido C. Al aumentar la demanda de insulina, como ocurre en la insulinoresistencia, se incrementa la

velocidad del transporte granular, por lo que disminuye la eficiencia del procesamiento de proinsulina a insulina. Esta menor eficiencia se manifiesta a través de un aumento de la liberación de proinsulina y de la relación proinsulina/insulina circulante. En consecuencia, el aumento de esta relación es un indicador del grado de sobrecarga o estrés funcional de la célula β (4).

Además de proinsulina, insulina y péptido C, el gránulo contiene otras proteínas de importancia funcional como:

- **Betagranina** (similar a la cromogranina de las células cromafines de la médula adrenal), cuya degradación enzimática, en el interior del gránulo, genera la *pancreostatina* (5).
- **Pancreostatina**, péptido que se libera durante la exocitosis actuando, a nivel de la célula β , como un modulador negativo de la secreción de insulina (6).
- **Amilina o polipéptido amiloide del islote (IAPP)**, péptido que es el principal componente de las fibrillas del amiloide depositado en los islotes de personas con DMT2; la formación de estas fibrillas es fundamental en el mecanismo de reducción de la masa de células β y, en consecuencia, en la patogenia de la DMT2 (7).

La secreción de insulina es un mecanismo complejo que se produce “a demanda” (secreción regulada) y en el que participa una serie de elementos que actúan en forma sincrónica (8): *estímulo (glucosa) → transporte de la glucosa al interior celular por un transportador (GLUT 2) → fosforilación de la glucosa por hexoquinasa/glucoquinasa → glucólisis y metabolización intramitocondrial → aumento de la producción de ATP y de la relación ATP/AD → cierre de los canales de K_{ATP} → despolarización de la membrana plasmática → apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje → entrada de Ca^{2+} con incremento de su concentración citosólica → liberación de insulina por emiocitosis (Figura 5)*. Esto significa que la célula β es un transductor que libera insulina en función de la concentración extracelular de glucosa, con la glucoquinasa como “sensor” de esta concentración.

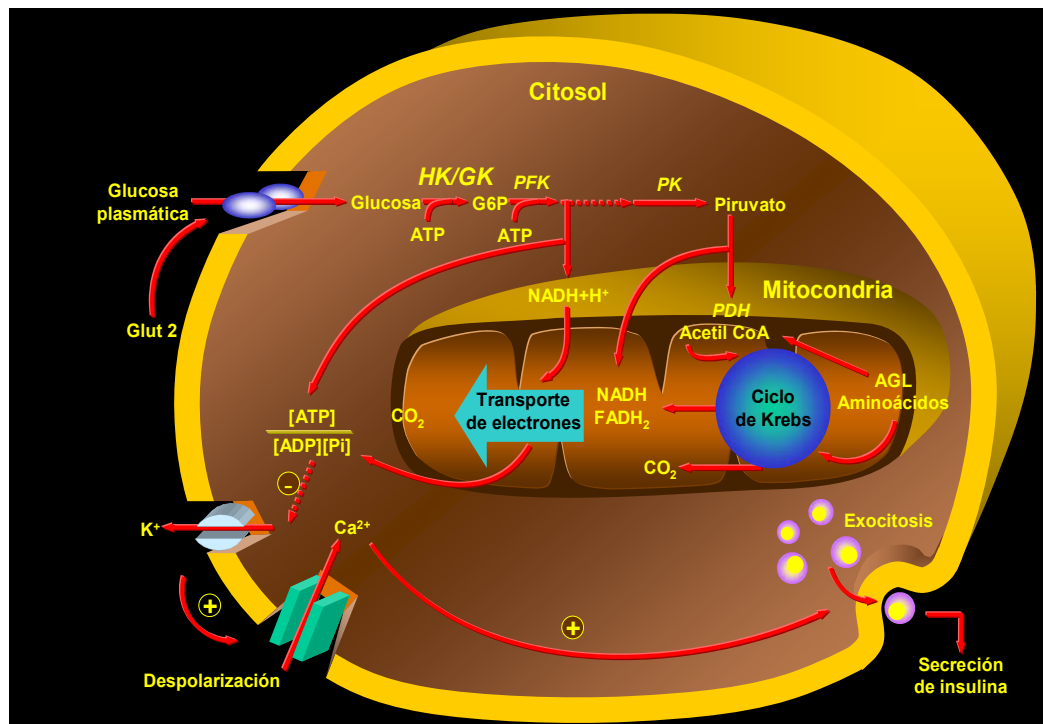


Figura 4. Esquema del mecanismo por el cual la glucosa y otros metabolitos estimulan la secreción de insulina.

La **Figura 4** muestra otras sustancias, como los ácidos grasos libres y los aminoácidos, que también estimulan la secreción de insulina a través de su metabolización y el aumento de la producción mitocondrial de ATP.

La cantidad de insulina y las características de su liberación dependen de la concentración y frecuencia del estímulo de glucosa. La glucosa a concentraciones bajas promueve la secreción monofásica mientras que, a concentraciones superiores a 100 mg/dl, la respuesta es bifásica. La primera fase es breve y la segunda se mantiene mientras dure el estímulo. La magnitud de la respuesta bifásica de insulina aumenta (potenciación) tras una estimulación previa con glucosa. Algunos fármacos de administración oral, como las sulfonilureas y otros derivados del ácido benzoico (repaglinida) o de la fenilalanina (nateglinida), que se emplean en el tratamiento de la DMT2, también estimulan la secreción de insulina (monofásica), por su acción sobre el receptor de sulfonilureas (subunidad SUR) de los canales de K_{ATP} (9).

La secreción de insulina, además de ser bifásica, tiene carácter pulsátil; y los pulsos de insulina están sincronizados con el ciclo de endocitosis/exocitosis del receptor de insulina en los tejidos blanco.

Ambas características permiten optimizar el efecto de la hormona y consecuentemente reducen la carga de trabajo de las células β . Ambas propiedades se alteran precoz y progresivamente en personas con TGA o DMT2, aumentando de esta forma la carga de trabajo de las células β .

Si bien la secreción de insulina depende de la concentración del estímulo, diferentes “moduladores” afectan la magnitud de esta secreción; por ejemplo, la sensibilidad de los tejidos

periféricos a la insulina. Estos agentes moduladores se pueden dividir, según su mecanismo de acción, en los que potencian la secreción de insulina y los que la inhiben.

Moduladores que potencian la secreción de insulina

Somatotrofina (STH) y lactógeno placentario: aumentan la biosíntesis de la insulina y la utilización de glucosa a nivel insular (10). A nivel periférico promueven insulinoresistencia.

ACTH: su acción es rápida y transitoria, similar a la β -adrenérgica de las catecolaminas; aumenta la concentración de Ca^{2+} citosólico (11).

Sistema nervioso y neurotransmisores: el sabor y el olor de la comida, o incluso la simple expectativa de comer, aumentan la secreción de insulina. El estímulo de las células β se produce a través de la liberación de acetilcolina —o neurotransmisores peptídicos— por fibras parasimpáticas del vago. La activación de esta vía puede comenzar en el cerebro e involucra terminaciones sensoriales en la boca, el estómago y el intestino delgado (12).

Sustancias hipotalámicas: la estimulación del área ventromedial del hipotálamo inhibe la secreción de insulina, mientras que la del área ventrolateral la estimula. El primer efecto es mediado por la estimulación del sistema nervioso simpático, mientras que el segundo por la del parasimpático. En ambos casos la acción nerviosa se complementa con la liberación de una sustancia de naturaleza polipeptídica (13).

Hormonas sexuales: Los estrógenos y la progesterona aumentan la liberación de insulina en respuesta a la glucosa. La administración prolongada de anticonceptivos produce este efecto en una primera etapa, a la que puede seguir el agotamiento insular, en particular en casos de páncreas condicionados genéticamente. Los andrógenos ejercen una acción similar. El mecanismo íntimo no se conoce, pero se ejercería simultáneamente a nivel insular y periférico (disminución de la sensibilidad a la insulina) (14).

Glucocorticoides: potencia la secreción de insulina por combinación de un efecto insular (aumento del metabolismo de glucosa, de la captación de Ca^{2+} y de la producción de AMPc) y por la inducción de resistencia periférica a la insulina (15).

Hormonas gastrointestinales: su acción potenciadora adquirió mayor relevancia cuando se conoció la alteración temprana de su secreción en la DM2 y estas hormonas se administraron como alternativa terapéutica de esta forma de diabetes. La **Figura 5** muestra que, ante un aumento idéntico de la glucemia debido a la administración de glucosa por vía oral o por inyección endovenosa, la administración oral provoca un mayor aumento de los niveles circulantes de insulina (16).

Respuesta a la ingestión vs. infusión de glucosa

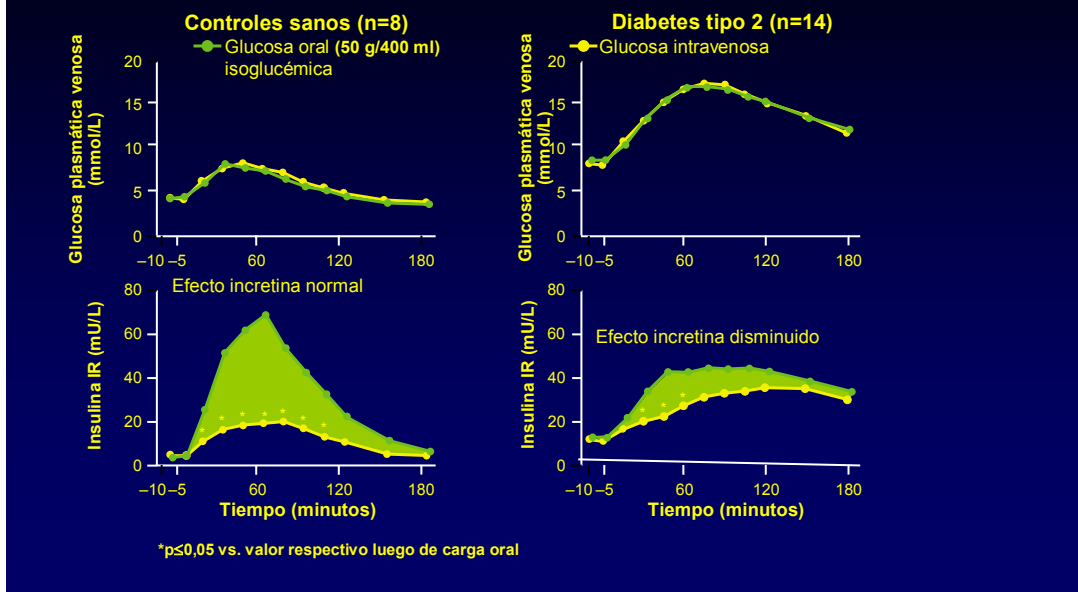


Figura 5. “Efecto incretina”. Ante un aumento idéntico de glucemia debido a la administración de glucosa oral o endovenosa, la secreción de insulina es mayor en el caso de la administración oral. Este efecto es significativamente menor en personas con DMT2.

Adaptado de Nauck M et al., 1986.

Inicialmente se interpretó que el efecto de administrar glucosa por vía oral promovía en la mucosa intestinal la liberación intestinal de sustancias que potenciaban el efecto estimulador de la glucosa. Como se desconocía la cantidad y la estructura de esas sustancias, se las denominó *incretinas*. Hoy se sabe que las incretinas incluyen la gastrina, la pancreozimina, el enteroglucagon o péptido similar al glucagon (*glucagon like peptide 1*, GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico (GIP); todos ellos potencian la secreción de insulina *in vitro* (17). Como se ve en la **Figura 5**, el “efecto incretina” es marcadamente menor en personas con DMT2, lo que sugiere que este déficit sería importante en la patogenia de esta forma de diabetes.

Péptido similar al glucagon (GLP-1): péptido producido y secretado por las células L del ileon distal y del colon. Estas células contienen proglucagon y su procesamiento por proproteína-convertasas produce GLP-1 y otros péptidos bioactivos (18) (**Figura 6**).

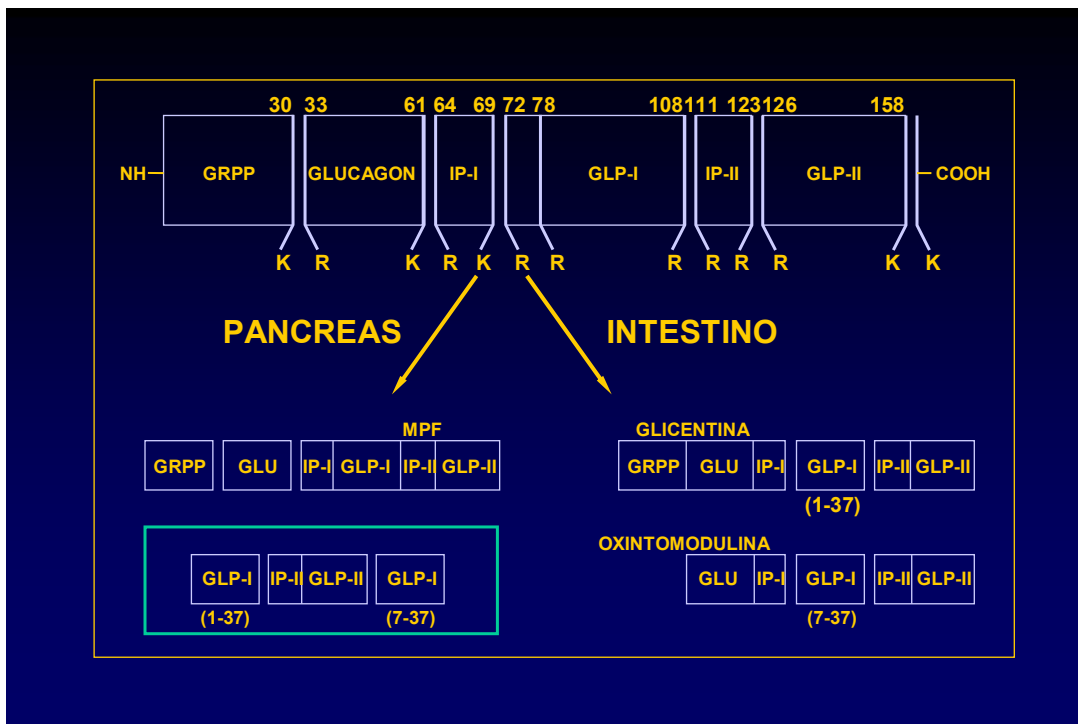


Figura 6. Diferente procesamiento de la molécula de proglucagon en las células α pancreáticas y en las células L intestinales.

Mientras que las células L intestinales procesan el proglucagon a glicentina, oxintomodulina, GLP-1 y 2, las células α pancreáticas, al procesarlo, generan glucagón y otros péptidos (**Figura 6**).

Las células L liberan GLP-1 de inmediato en respuesta a nutrientes, en especial grasas y carbohidratos. El GLP-1 liberado es degradado por acción de la dipeptidil dipeptidasa IV (DPP-IV), que también degrada otros péptidos como el GIP, por lo que su vida media es muy breve (19).

El GLP-1 se une a receptores específicos localizados en diferentes tejidos: células insulares, estómago y sistema nervioso central, y probablemente también en el músculo cardíaco y en el tejido óseo. En consecuencia, ejerce diferentes efectos: a nivel insular, estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagón; a nivel gástrico, retarda su vaciamiento; y a nivel del sistema nervioso central, inhibe el apetito y consecuentemente la ingestión de alimentos (20). En conjunto todos los efectos promueven una disminución de la glucemia.

La perfusión de GLP-1 normaliza la glucemia en ayunas de personas con DMT2 y disminuye las fluctuaciones de la glucemia consecutivas a la ingesta. Efectos similares se han obtenido con análogos no degradables por la DPP-IV (exendina) o inhibidores de esta enzima (sitagliptina y vildagliptina) (19).

Péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP): El GIP es un péptido sintetizado por las células enteroendocrinas K del intestino proximal (17). Aunque inicialmente se lo llamó péptido inhibidor gástrico (GIP), su mayor efecto es el insulínico por lo que se le asignó una nueva denominación: polipéptido insulínico dependiente de glucosa. Pertenece a la familia de las secretinas y presenta homología con varios de sus miembros (secretina, glucagón, GLP-1 y 2, VIP, GRRH).

Los alimentos que ingresan al intestino estimulan su liberación. La magnitud de este estímulo es proporcional al tamaño de las comidas. Una vez liberado, la DPP-IV lo degrada rápidamente a un derivado truncado inactivo.

El GIP estimula la secreción de insulina, la expresión de los genes de proinsulina, del Pdx-1, del GLUT2 y de la glucoquinasa (17). También estimula la diferenciación, la replicación, el crecimiento y la proliferación de las células β pancreáticas e inhibe su apoptosis (21).

Tiene receptores funcionales extrapancreáticos en el hígado, los músculos, el tejido adiposo, el intestino y el sistema nervioso central; como consecuencia inhibe la producción hepática de glucosa, la captación de glucosa por el músculo y el transporte de glucosa en tejido adiposo, la síntesis de ácidos grasos y la actividad lipoproteína lipasa en tejido adiposo (22).

Las personas con DMT2 desarrollan resistencia al GIP, por lo que disminuye la secreción de insulina en respuesta a la glucosa oral que afecta fundamentalmente la primera fase de secreción (23).

La *Oxyntomodulina* y la *Colecistoquinina* son también responsables del “efecto incretina” aunque su importancia fisiológica y terapéutica sería menor (17).

Inhibidores:

La *adrenalina* y la *noradrenalina* bloquean la secreción de insulina interactuando con receptores α_2 -adrenérgicos de la membrana de las células β (24).

Somatostatina: péptido producido en diversos tejidos y en las células β de los islotes pancreáticos. Interactuando con receptores específicos disminuye la secreción de insulina por vía paracrina (25).

Hormonas Tiroideas: Tanto en el hiper como en el hipotiroidismo se produce una disminución de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa (26).

Leptina: La leptina es una proteína producida predominantemente por el tejido adiposo, aunque también se han detectado niveles de expresión bajos en el hipotálamo, hipófisis, placenta, músculo esquelético, epitelio del estómago y mama.

La leptina representa un ejemplo claro de retroalimentación negativa entre un tejido blanco de la acción de la insulina (tejido adiposo) y las células productoras de insulina (células β) (27). Su acción primaria se relaciona con la homeostasis energética y la sensación de saciedad: provee información al hipotálamo respecto a la cantidad de energía acumulada en el tejido adiposo, suprime el apetito y modifica el gasto energético. La leptina tendría una acción dual sobre la secreción de insulina: inhibidora directa (27) y potenciadora indirecta, a través de la promoción de insulinoresistencia.

Es razonable asumir que la ruptura del balance entre moduladores positivos y negativos de la secreción de insulina pueden provocar una alteración de su secreción con la consiguiente alteración de la homeostasis normal de la glucosa que, según su intensidad se manifestará como una TGA o como una DMT2.

Fallo secretorio de las células β : Consideramos que hay un fallo de las células β toda vez que la secreción de insulina no es suficiente para cubrir la demanda de insulina y en consecuencia se altera la homeostasis metabólica. Esto implica que el fallo se puede manifestar aún con niveles elevados de insulina circulante debido a que ellos no son suficientes para que la hormona ejerza plenamente su acción debido a la insulinoresistencia; por el contrario y como explicáramos anteriormente, niveles bajos de insulina acompañados de alta sensibilidad de los tejidos a la acción de la hormona pueden indicar función normal de las células β . La consecuencia práctica de esto es que los niveles de insulina aislados no permiten determinar el grado de eficiencia funcional de las células β .

El fallo de las células β incluye la alteración de diversas propiedades de estas células: a) una disminución de su sensibilidad a la glucosa (28), b) una disminución de su capacidad máxima de liberar insulina y de sus características de pulsatilidad y bifasicidad (23, 29), c) una disminución marcada de su masa funcionante (30).

Disminución de la sensibilidad de las células β a la glucosa: estas células reconocen la concentración de glucosa extracelular; sin embargo, en condiciones normales su umbral de sensibilidad presenta una variación individual amplia sin que ello afecte su capacidad de liberar insulina suficiente para mantener la glucemia dentro de límites normales. En personas con TGA y DMT2 la sensibilidad de las células β a la glucosa (y consecuentemente la liberación de insulina), disminuyen progresivamente a lo largo de la enfermedad (28). Esta disminución explica por qué en personas con DMT2 las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina en una etapa posterior a la glucosa (canal de K_{ATP}), promueven su secreción.

Alteraciones de la función secretora de las células α insulares: son responsables de la secreción de glucagon y participan en la patogenia de la DMT2. En efecto, mientras en condiciones normales el aumento de la glucemia promueve una disminución de la secreción de glucagon, ella no se observa en personas con DMT2 (31) y en consecuencia la acción hiperglucemiante de esta hormona contribuye al aumento de la glucemia característico de la diabetes (**Figura 7**).

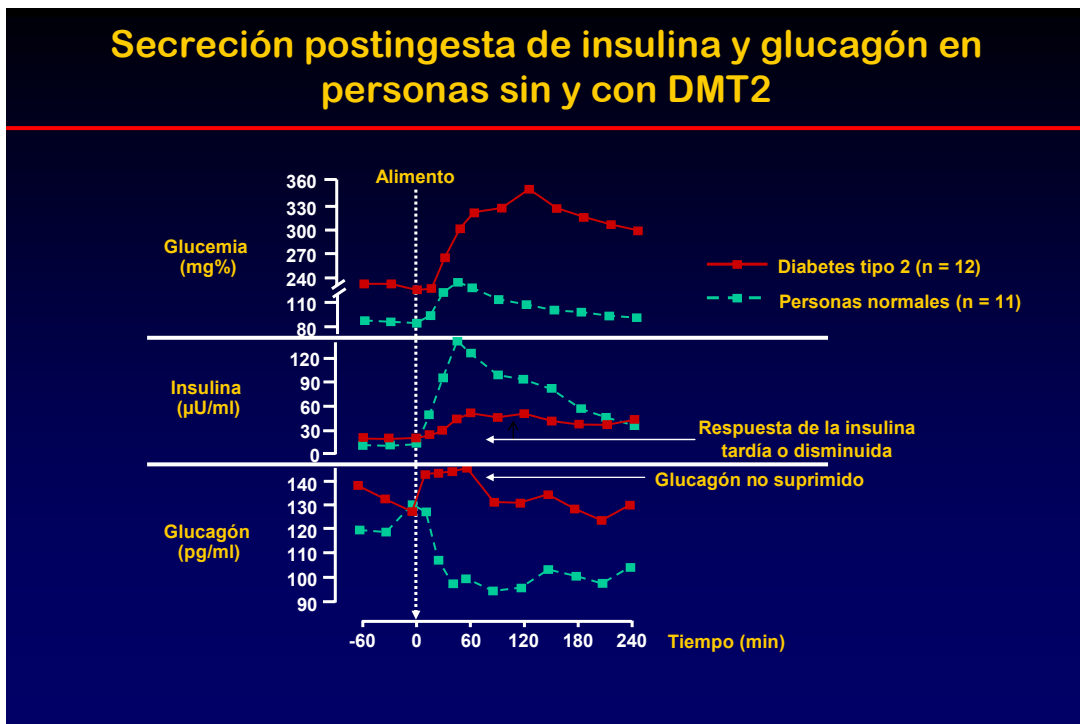


Figura 7. Relación glucemia-glucagonemia en condiciones normales y en personas con DMT2. Adaptado de Müller WA y cols., 1970.

Masa de células β . Su regulación posnatal: mantenimiento, expansión y disminución

La masa de células β es la resultante del balance entre los procesos que la aumentan y los que la disminuyen; entre los primeros tenemos la hipertrofia (aumento del tamaño celular), la neogénesis (diferenciación desde una célula precursora), la proliferación de células β adultas preexistentes y su descenso es consecuencia de muerte celular, predominantemente debido a apoptosis y por atrofia de las células β (disminución del tamaño celular) (32) (**Figura 8**).

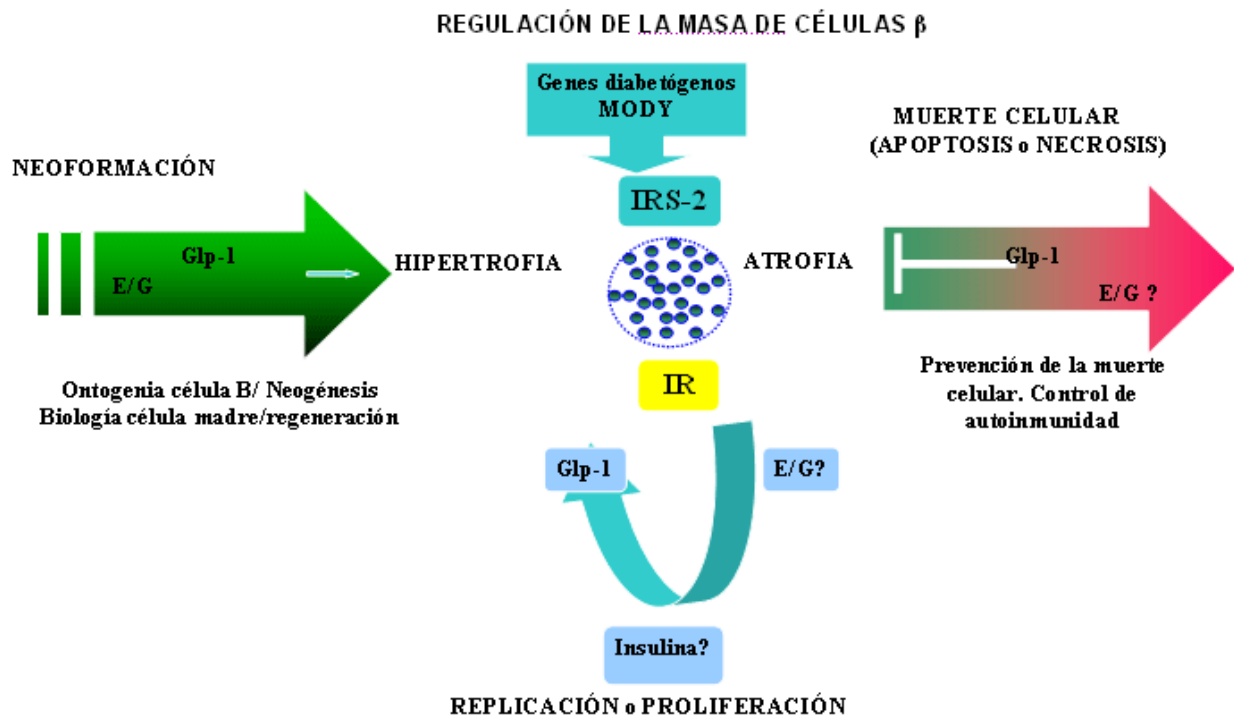


Figura 8. Representación esquemática de los procesos involucrados en la regulación de la masa de células β (Adaptado de Madsen O, 2005)

La **Figura 8** muestra que ‘la masa insular funcional’ es un proceso regulado y que en él participaría un “sensor” de dicha masa. La naturaleza de ese sensor es desconocida, siendo posibles candidatos algunos factores de transcripción propios de las células β tales como los genes MODY cuyas mutaciones afectan selectivamente la función de las células β (33). Estas mutaciones darían origen a una forma de diabetes que lleva su nombre: *HNF4a/HNF4A* (MODY1) (34), *HNF1a/TCF1* (MODY3) (35), *PDX1/IPF1* (MODY4), (36), *Hnf1b/TCF2* (MODY5) (37), *NEUROD1/BETA2* (MODY6) (38) y el gen de la glucoquinasa (MODY2) (39).

Regulación de la masa de células β durante la vida posnatal

Aunque anteriormente se creía que al nacer disponíamos de una masa de células β estable e inmodificable a lo largo de la vida, evidencias actuales demuestran que dicha masa se modificaría debido a la formación de nuevas células por neogénesis o proliferación de células β preexistentes. Mientras que algunas evidencias sugerían que el último proceso era el único que acontecía en el adulto (40,41), un estudio reciente demostró que, en ciertas circunstancias, la neogénesis también ocurre (42). De cualquier manera en personas adultas y en circunstancias normales, las células β son una población celular estable, con una tasa de renovación muy lenta, bajo índice de proliferación y de apoptosis. Esta masa puede expandirse frente a una demanda exagerada de insulina (insulinorresistencia) (43). El mantenimiento de una masa de células β funcionantes es clave para mantener la homeostasis de la glucosa y prevenir el desarrollo de diabetes.

Cambios dinámicos en la masa de células (expansión de la masa)

En estados de insulinoresistencia, tales como el embarazo y la obesidad, hay un incremento de la masa y función de las células β , que se inicia con un incremento en la proliferación de células preexistentes seguida luego de neogénesis. Si esta expansión compensadora es inadecuada se desarrollará una diabetes gestacional en el caso del embarazo y de una DMT2 en el de la obesidad. Dado que ni todas las embarazadas ni todos los obesos desarrollan diabetes, el fallo de las células β está probablemente condicionado por factores genéticos.

Disminución de la masa de células β en la diabetes tipo 2

Si bien desde hace tiempo se sabía que las personas con DMT2 tenían una masa de células β menor que controles normales, este dato ha tenido en los últimos años una confirmación clara y evidente. Estudiando autopsias, en forma separada y casi simultánea (**Figura 9**), diversos autores han demostrado una disminución marcada, del orden del 50-60% de esta masa (44-46). Esta disminución sin embargo ya se manifiesta en la etapa de TGA (45). En conjunto, estos resultados demuestran que en la patogenia de la DMT2, la disminución de la masa de células β es un proceso que ocurre en forma precoz y progresiva. El aumento de la tasa de apoptosis, sin un aumento compensatorio de los procesos que aumentan la masa celular β , sería el responsable de esta disminución (47).

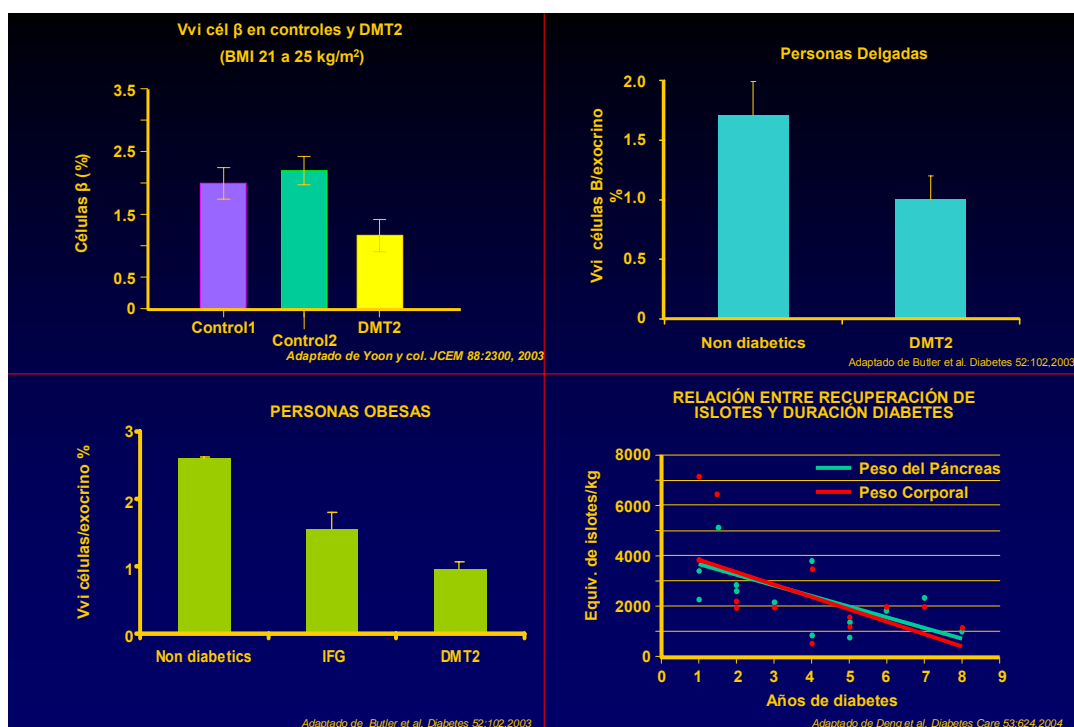


Figura 9. Disminución de la masa de células β en la diabetes tipo 2

Mecanismos involucrados en la disminución de la función secretora y la masa de células β

La hiperglucemia es responsable en gran medida de la disminución tanto de la secreción como de la masa de células β . En el primer caso se ha demostrado que la disminución de la secreción de insulina es un proceso reversible en sus primeras etapas (6 meses en el ratón) (48), lo que refuerza el concepto clínico de lograr precozmente en pacientes con DMT2 la euglucemia o por lo menos cifras próximas a ella. La hiperglucemia ejercería su efecto deletéreo desencadenando el proceso de glucooxidación (49). La medida de un marcador de estrés glucooxidativo (la 8-hidroxi-desoxiguanosina) ha demostrado la relación inversa entre masa celular β y la concentración de dicho marcador (50).

Otro mecanismo involucrado en la disminución de la función y de la masa de células β es el depósito de amiloide insular. La degeneración fibrilar de la amilina presente en los gránulos β (ver más arriba), es un proceso que aumenta con la edad y que está marcadamente incrementado en personas con DMT2 (45). Si bien hay una relación proporcional entre el aumento de los depósitos de fibrillas de amilina y la disminución de la secreción de insulina y de la masa de células β insulares, no está aclarado el mecanismo que une estos procesos.

El estrés glicooxidativo y el depósito de amiloide permiten explicar la disminución de la función y masa β en presencia de la hiperglucemia diabética pero no en el caso de la TGA. En este último caso la explicación provendría del incremento del estrés del RER de estas células. Este último proceso se manifiesta toda vez que una célula productora de una proteína/péptido de exportación aumenta exageradamente su función secretora (51). En esas circunstancias, el aumento de la actividad secretora lleva a una alteración del plegamiento del producto de secreción. La célula detecta esta alteración y pone en marcha mecanismos de corrección tales como: **a)** destrucción de la proteína/péptido plegada anormalmente para evitar su paso a la circulación general, **b)** retardo de su transcripción para enlentecer el proceso de síntesis y si esto no es suficiente, **c)** destrucción de la célula por apoptosis (52). Este proceso se esquematiza en la **Figura 10**.

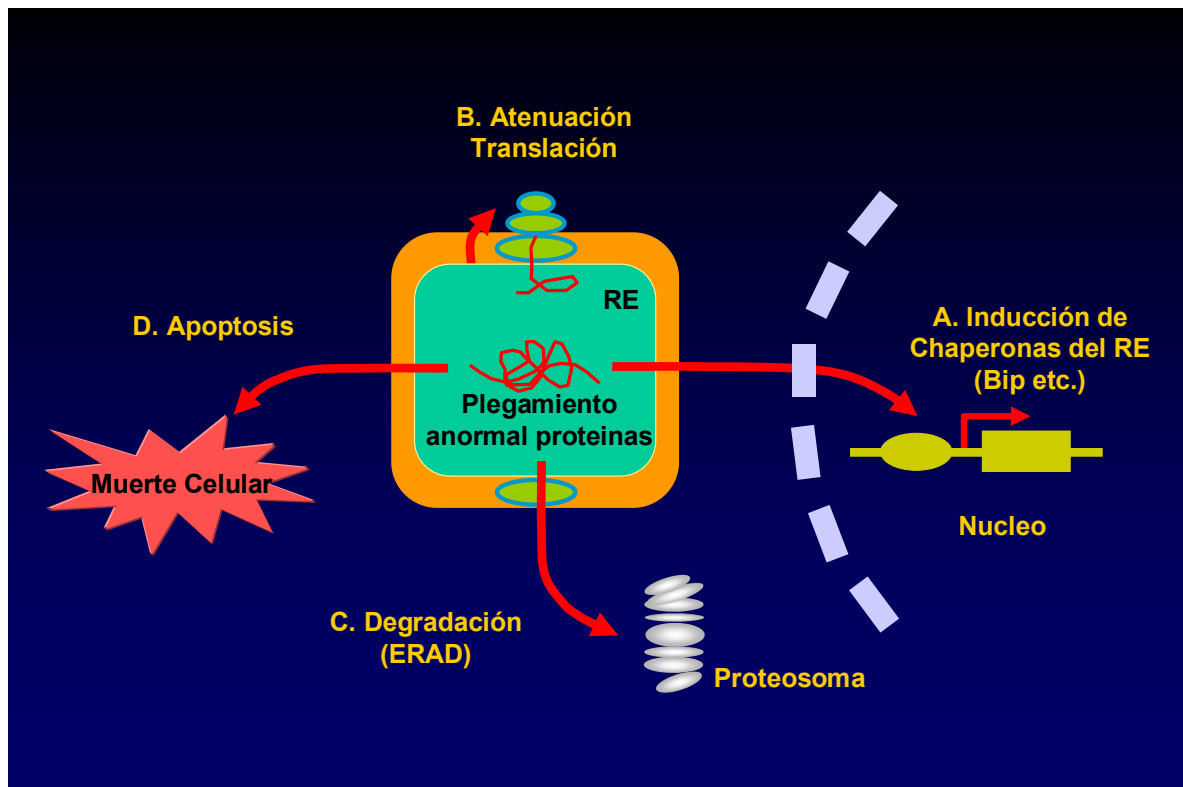


Figura 10. Esquema del proceso por el cual un aumento exagerado de la síntesis y liberación de una proteína/péptido de exportación (insulina y las células β) puede desencadenar el proceso de apoptosis que lleve a una disminución de las células secretoras.

Adaptado de Araki et al., 2003.

En el caso de las células β , esta situación ocurriría en presencia de insulinoresistencia: el aumento de la demanda de insulina provocaría un aumento de la carga de trabajo de estas células desencadenando el estrés del RER y el aumento de la tasa de apoptosis de estas células.

Cambios en la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina

La insulina liberada se une a un receptor específico localizado en la membrana plasmática de sus tejidos blanco. Estos receptores comparten las propiedades generales de los receptores de hormonas polipeptídicas:

- Localización predominante en la membrana citoplasmática.
- Alta especificidad y afinidad.
- Número finito de sitios y en consecuencia saturables.
- Interacción rápida y reversible con la hormona.
- Relación directa o indirecta entre esta interacción y el efecto biológico de la hormona.

La estructura del receptor, similar a la de las inmunoglobulinas, consiste en dos subunidades α y dos β , dispuestas en forma simétrica y unidas por puentes disulfuro (**Figura 11**).

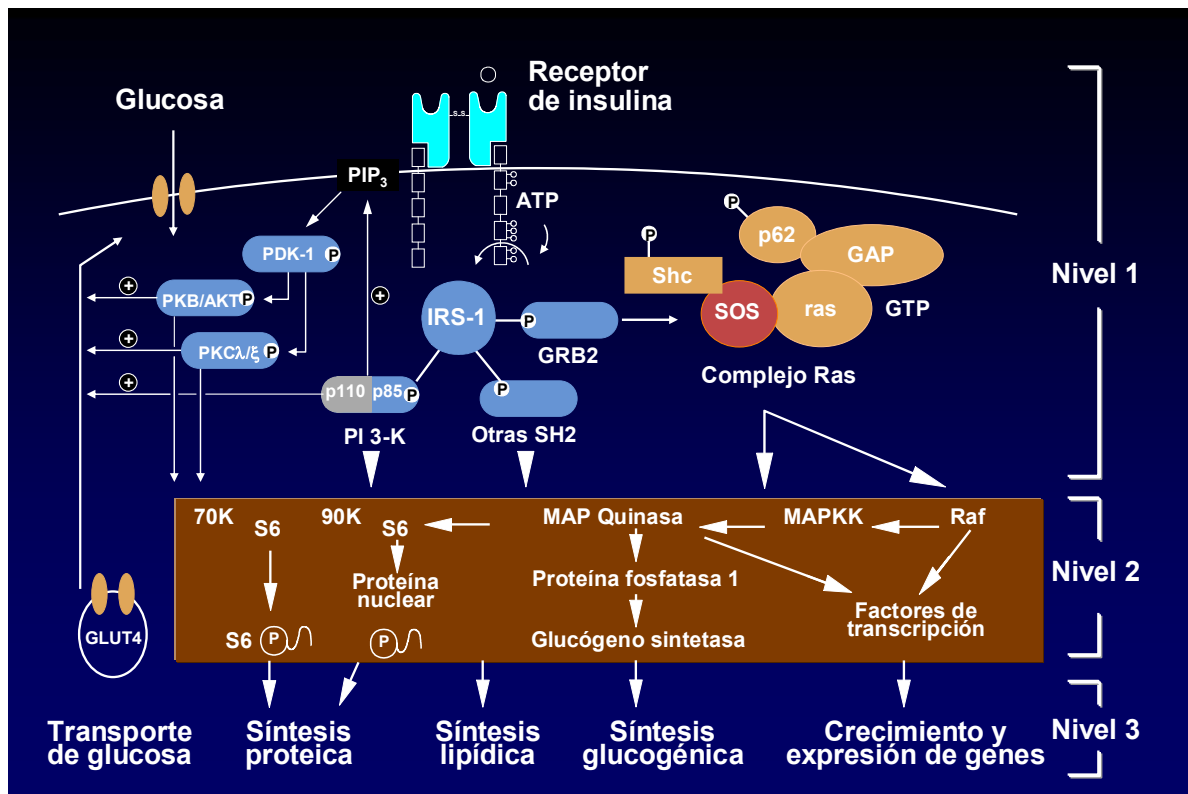


Figura 11. Esquema del receptor celular de insulina, sus mediadores intracelulares y efectos biológicos de la insulina. Adaptado de Kahn R, 1999.

La subunidad α que contiene el sitio de unión a la insulina, es completamente extracelular mientras que la subunidad β tiene un segmento extracelular, un dominio transmembrana simple hidrofóbico y un segmento intracelular que es homólogo al de varias proteínquinasa específicas de tirosina (tirosina quinasa) (53).

Estos receptores están distribuidos uniformemente en la membrana celular y luego de su unión con la insulina los complejos hormona-receptor formados se desplazan lateralmente (agregación); la agregación hace irreversible la unión hormona-receptor y es esencial para que se manifieste el efecto biológico de la insulina. Los complejos hormona-receptor agregados pasan al interior celular por endocitosis y posteriormente el receptor puede volver a ocupar su sitio en la membrana (ciclo endo/exocitosis del receptor). Este proceso, denominado reciclaje del receptor, regula el número de receptores de insulina en la membrana plasmática; por lo tanto la concentración extracelular de insulina es uno de los principales reguladores (retroalimentación negativa), del número de receptores expuestos en la membrana (53).

A partir de la agregación de los complejos insulina-receptor se desencadenan una serie de mecanismos moleculares en cascada que transforman esta unión en una respuesta biológica. Estos mecanismos se conocen generalmente como *sistemas de transducción* y están integrados por diversos mensajeros o mediadores. El mecanismo de acción de la insulina ocurriría en tres niveles o estadios (53) (**Figura 11**).

En el primer estadio se producen eventos relacionados con la actividad tirosina-quinasa del receptor: su subunidad β , que posee actividad tirosina-quinasa, se activa y se autofosforila.

Posteriormente, fosforila una proteína citoplásmica específica (*insulin receptor substrate*, IRS) que interactúa con diversos sustratos. La importancia de la fosforilación del receptor en la acción de la insulina es sugerida por la aparición de defectos en la actividad de la enzima asociados con estados de resistencia insulínica, tal como ocurre en la diabetes humana y experimental, en el ayuno y en varias formas genéticas de resistencia insulínica.

En el segundo estadio se suceden una serie de reacciones de fosforilación/defosforilación en los residuos serina de diversos sustratos, teniendo como epicentro una enzima denominada MAP (mitogen-activated protein o microtubule-associated protein).

El tercer estadio incluye los efectos biológicos de la insulina, tales como la movilización y activación de los transportadores de glucosa, la activación de las enzimas que participan en la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas involucradas en el control de la expresión génica y del crecimiento.

El dominio catalítico del receptor de insulina presenta gran homología con el de varias tirosina-quinazas, incluyendo los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I), como así también el de una serie de oncogenes (54).

Respuesta de los tejidos periféricos a la insulina

No todos los tejidos que responden a la insulina tienen la misma sensibilidad: mientras que para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo humano se requiere una concentración de insulina plasmática de 7 a 16 $\mu\text{U/ml}$, la inhibición de la liberación hepática de glucosa demanda 26 $\mu\text{U/ml}$ y para estimular la captación periférica de glucosa el valor llega a 58 $\mu\text{U/ml}$ (55) Estos valores pueden duplicarse en casos de insulinoresistencia. Este umbral diferencial explica por qué la cetoacidosis diabética que requiere un aumento marcado de la movilización de ácidos grasos no es propia de la DM2 en la cual siempre hay una cantidad de insulina suficiente para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo.

Desde el punto de vista clínico la disminución de la sensibilidad a la insulina (o su inversa la insulinoresistencia), está asociada al aumento de la masa de tejido adiposo y particularmente a su localización a nivel abdominal. Ambas variables pueden medirse fácilmente en la práctica diaria a través de la determinación del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro de cintura respectivamente. El IMC se obtiene dividiendo el peso en Kg por el cuadrado de la estatura expresada en metros (Kg/m^2). El valor normal oscila entre 18,5 y 25. Con valores >25 y <30 se considera sobrepeso y >30 obesidad. Respecto al perímetro de cintura los valores máximos son de 88 cm para las mujeres y 102cm para los hombres. Estos valores tienen diferencias raciales y no serían apropiados para nuestra contextura física pero, ante la falta de valores de referencia propios, se los sigue utilizando. Como se ve en la **Figura 12**, la sensibilidad de los tejidos a la insulina disminuye en función del aumento de la relación cintura-cadera (equivalente al perímetro de cintura) (56). Lo mismo ocurre en función del aumento del IMC.

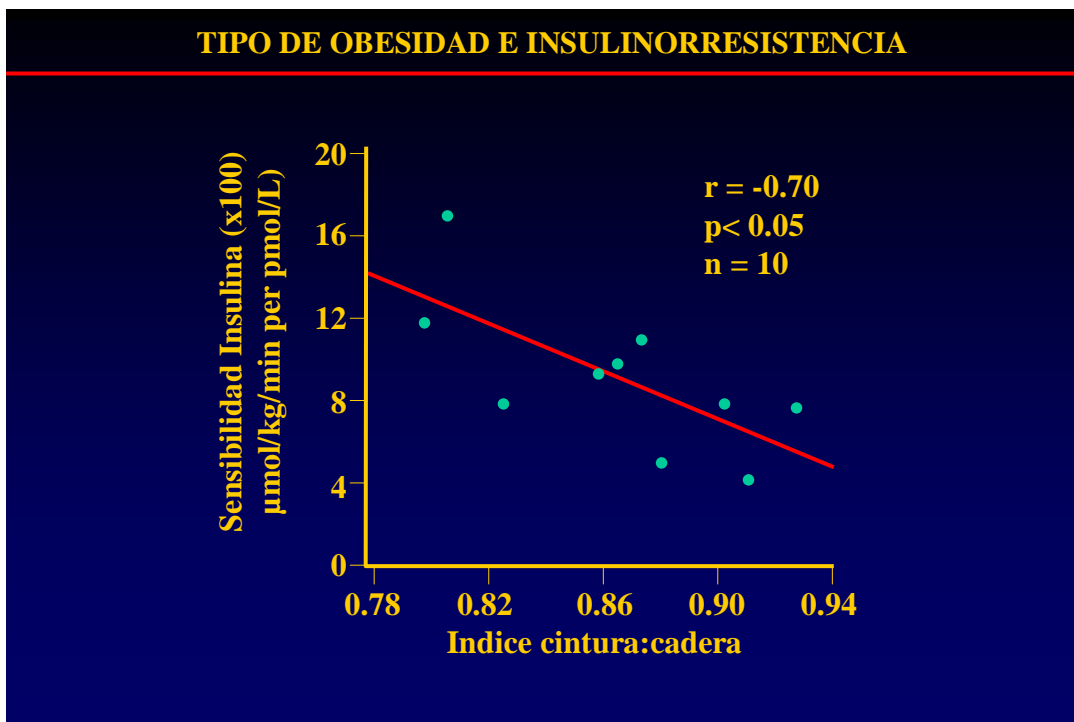


Figura 12. Cambios en la sensibilidad de los tejidos a la insulina en función del índice cintura-cadera. Adaptado de Abate et al., *J Clin Endocrinol Metab* 1992.

El mecanismo por el cual el aumento de la masa de tejido adiposo (en especial del abdominal) disminuye la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina se asocia a su posición anatómica y a su función endocrina. Los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo abdominal llegan directamente al hígado por vía portal y de esta manera disminuyen la utilización de glucosa (ciclo glucosa-ácidos grasos de Randle). Por otra parte el tejido adiposo produce y libera citoquinas que modifican la respuesta de los tejidos a la insulina: la resistina y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), lo disminuyen mientras que la adiponectina la aumenta. En casos de obesidad abdominal el adipocito altera su producción y liberación de citoquinas con predominio de las que disminuyen la sensibilidad a la insulina. La hiperglucemia diabética *per se* también disminuye dicha sensibilidad. Esto implica que el tejido adiposo desempeñaría un papel importante y precoz en la patogenia de la DMT2 incrementando la demanda de insulina y consecuentemente la carga de trabajo de las células β . Se entiende entonces por qué la disminución del peso corporal y de la masa de tejido adiposo son estrategias efectivas para prevenir el desarrollo de DMT2.

Consecuencias metabólicas de la disminución del efecto de la insulina en los tejidos blanco

La insulina se caracteriza por promover todos los procesos que facilitan el depósito de sustratos en forma de macromoléculas a nivel de los tejidos (anabolismo) e inhibir los de efecto opuesto. Por esta razón se considera a la insulina como una hormona imprescindible para el crecimiento, el cual disminuye en ausencia o déficit de la misma. Como explicáramos al inicio del capítulo, el incremento

en sangre de ciertos sustratos como la glucosa, los aminoácidos y algunos ácidos grasos, estimula la secreción de insulina. La insulina liberada promueve el transporte de dichos sustratos desde el medio extracelular al intracelular, con el consiguiente retorno de su concentración sanguínea a los valores basales. Este descenso hace desaparecer el estímulo para la secreción de insulina y se completa así un mecanismo de retroalimentación que asegura una homeostasis muy precisa (**Figura 13**).

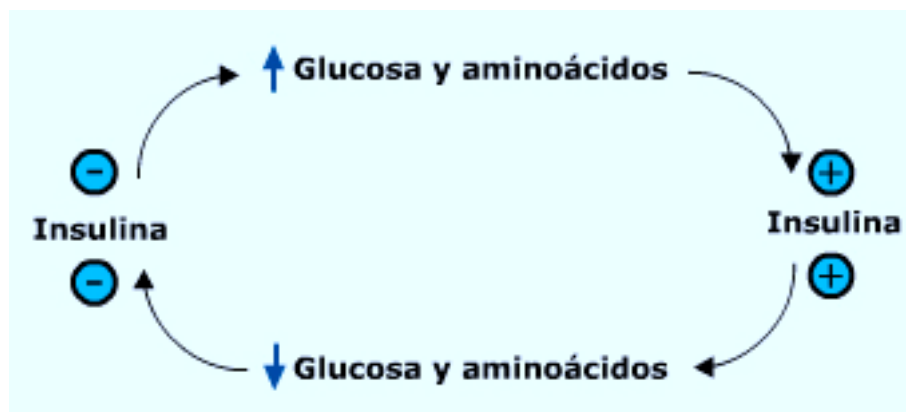


Figura 13. Esquema de retroalimentación normal entre nivel de sustratos metabólicos circulantes y secreción de insulina.

La sensibilidad y efectividad de este servomecanismo es de tal magnitud que sería el ajuste más importante de los niveles circulantes de glucosa. Dado el mecanismo de regulación de su secreción y su efecto metabólico periférico, la insulina es la hormona del período de absorción digestiva, mientras que durante el ayuno sus niveles en sangre alcanzan valores mínimos (ver **Figura 2**).

La actividad de la insulina en un momento dado no sólo depende de la cantidad absoluta presente, sino del balance entre ella y hormonas agonistas y antagonistas, de la disponibilidad de sustratos extra e intracelulares y de la actividad de las enzimas que son sensibles a su acción.

En la **Tabla 1** se ha esquematizado cómo interactúan estos factores para condicionar la respuesta metabólica final de una hormona. Esto demuestra el refinamiento del mecanismo de retroalimentación endocrina que posee el organismo, donde no sólo participan la calidad e intensidad de un estímulo, sino también el nivel de sustrato y hormonas que pueden actuar en forma sinérgica o antagónica con la segregada. Por lo tanto, una dosis idéntica de insulina, administrada en diferentes momentos del día, puede producir efectos cuantitativamente diferentes.

Tabla 1. Factores que condicionan la magnitud de la respuesta biológica a una hormona



La insulina aumenta el consumo periférico de glucosa y su depósito en forma de glucógeno y grasa. En la **Tabla 2** se resumen algunos de los efectos metabólicos de la insulina en diversos tejidos.

Tabla 2. Efectos metabólicos de la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo.

Estimula	Inhibe
<ul style="list-style-type: none"> - Fosforilación de glucosa (H) - Transporte de la glucosa (M,TA) - Glucólisis - Glucogenogénesis - Vía de las pentosas - Transporte de aminoácidos - Síntesis de ATP (H) - Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos - Lipogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> - Glucogenólisis - Gluconeogénesis - Proteólisis - Captación de alanina y otros aminoácidos gluconeogénéticos (H) - Ureogénesis - Lipólisis - Oxidación de ácidos grasos (H,M) - Oxidación de cuerpos cetónicos

<ul style="list-style-type: none"> - Activación de ATPasa (Na⁺-K⁺) (TA) - Transporte de K⁺ y Mg⁺ (M) - Captación de K⁺ y Mg⁺⁺ (H) 	<ul style="list-style-type: none"> - Transporte de Na⁺ (M)
--	--

H= hígado; M= músculo; TA= tejido adiposo. Donde no se especifica, los efectos son comunes a los tres tejidos.

Los efectos rápidos de la insulina son mediados por reacciones de fosforilación-defosforilación, por ejemplo, estimula una fosfatasa que defosforila la glucógeno-sintetasa inactiva y la fosforilasa activa, favoreciendo así la síntesis del glucógeno.

La insulina también modifica y controla procesos nucleares específicos de transcripción o traducción genética (control lento). Una de las enzimas afectadas por este tipo de control es la fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa (PEPCQ), que cataliza un paso limitante de la gluconeogénesis. La síntesis de PEPCQ es reducida por la insulina a través de su acción sobre la transcripción génica. Otro ejemplo es la síntesis de la acetil-CoA carboxilasa, enzima limitante de la velocidad de la lipogénesis, que se incrementa por estímulo de la insulina. Además, la insulina interviene en el control rápido de la lipogénesis, por medio de una fosfatasa que activa la acetil-CoA-carboxilasa.

Volviendo a sus efectos anabólicos, la insulina incrementa simultáneamente los depósitos de glúcidos (glucogenogénesis), lípidos (lipogénesis) y proteínas (proteínopoyesis). Ante la ausencia absoluta o relativa de insulina, estos procesos se invierten, disminuyendo la utilización de la glucosa como sustrato oxidable, y utilizándose en su lugar ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Mediante la gluconeogénesis, los aminoácidos también son utilizados como proveedores de energía. Predominan entonces los procesos de movilización (glucogenólisis, lipólisis, gluconeogénesis y proteínolisis), empobreciendo los depósitos y reservas de sustratos y de energía.

Síntomas y signos clásicos del déficit de insulina: La consideración de algunos de los síntomas clásicos del déficit de insulina, observados en la diabetes, facilita la comprensión de los efectos fisiológicos de la insulina.

Hiperglucemia: en personas normales, la concentración de glucosa en sangre se mantiene en el rango de 70-110 mg/dl de plasma; luego de la ingestión de una comida rica en hidratos de carbono sólo hay un aumento pequeño y transitorio de la glucemia y el exceso de glucosa desaparece rápidamente de la circulación. En cambio en las personas con diabetes, la secreción inadecuada de insulina impide el manejo correcto de la sobrecarga de glucosa y su capacidad para eliminarla del plasma; en consecuencia la glucemia se eleva pudiendo alcanzar valores de 300 a 400 mg/dl y llegar hasta 1000 mg/dl.

Glucosuria: en condiciones normales el túbulo renal tiene capacidad suficiente para transportar y reabsorber toda la glucosa filtrada en el glomérulo, por lo que no aparece glucosa en la orina. Si la glucemia es >180 mg/dl, la glucosa filtrada por el glomérulo supera la capacidad de reabsorción tubular y aparece en la orina (*glucosuria*).

Poliuria: cuando la glucosa filtrada no es reabsorbida por los túbulos proximales y permanece en la luz tubular, el aumento consiguiente de la osmolaridad retiene agua en el túbulo. El volumen anormalmente alto de agua presente en la luz tubular no puede ser reabsorbido en la porción distal del nefrón y su eliminación por la orina produce una *poliuria*.

Polidipsia: la pérdida excesiva de agua por el riñón produce deshidratación y como mecanismo de compensación se estimula la sed, condición llamada *polidipsia* (ingesta excesiva de agua).

Polifagia: se denomina así al consumo excesivo de alimentos. En las personas con diabetes mal compensada, el aumento de la ingesta es un mecanismo que trata de compensar la escasa utilización de sustratos metabólicos y la pérdida de glucosa por la orina.

Pérdida de peso: a pesar del mayor apetito e ingestión de alimentos, el déficit de insulina reduce todos los procesos anabólicos y acelera los catabólicos. Esto lleva a una disminución del peso corporal que inicialmente se hará a expensas del tejido graso y posteriormente afectará también al tejido muscular.

En resumen, podemos decir que los niveles circulantes de glucosa ya sean normales o anormales (glucemia de ayunas alterada o diabetes), dependen primordialmente de la acción de la insulina, que varía según la cantidad y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona. La cantidad de insulina depende a su vez de la regulación de su secreción y de la masa de células β funcionantes. Ambos procesos, secreción y masa, disminuyen marcadamente frente a aumentos de la demanda de insulina y de los niveles circulantes de glucosa. Este conjunto de procesos está condicionado por factores genéticos que hace a las personas más o menos resistentes a la sobrecarga funcional. La marcada relación entre procesos que aumentan la demanda de insulina (insulinorresistencia) como la obesidad y el efecto deletéreo de la hiperglucemia, brinda dos elementos sobre los que el médico debe actuar para prevenir el desarrollo y la progresión de la DMT2 como así también de sus complicaciones crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rösen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:189-212.
2. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-1672.
3. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
4. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, Kowalyk S, Bennett PH, Porte D Jr. Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1247-1253.
5. Hutton JC, Hansen F, Peshavaria M. Beta-Granins: 21 kDa co-secreted peptides of the insulin granule closely related to adrenal medullary chromogranin A. *FEBS Lett* 1985;188:336-340.

6. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature* 1986;324:476-478.
7. Rindi G, Terenghi G, Westermark G, Westermark P, Moscoso G, Polak JM. Islet amyloid polypeptide in proliferating pancreatic B cells during development, hyperplasia, and neoplasia in humans and mice. *Am J Pathol* 1991;138:1321-1334.
8. Draznin B, Melmed S, Leroith D. Insulin secretion. *Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus*. Vol. I, Alan R Liss Inc. New York USA, 1989.
9. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999;20:101-135.
10. Martin JM, Gagliardino JJ. Effect of growth hormone on the isolated pancreatic islets of rats in vitro *Nature* 1967;213:630.
11. Gagliardino JJ, Borelli MI, Boschero AC, Rojas E, Atwater I. Modulatory mechanism of ACTH on insulin secretion: effect on cytosolic Ca^{2+} , membrane potential and Ca^{2+} -ATPase activity. *Arch Physiol Biochem* 1995;103:73-78.
12. Kiba T. Relationships between the autonomic nervous system and the pancreas including regulation of regeneration and apoptosis: recent developments. *Pancreas* 2004;29:e51-58.
13. Sipols AJ, Baskin DG y Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995;44:147-151.
14. García ME, Borelli MI, Gómez Dumm CL, Gagliardino JJ. Functional and ultrastructural changes induced by short-term ovariectomy on pancreatic islets. *Horm Metab Res* 1983;15:761.
15. Borelli MI, García ME, Gómez Dumm CL, Gagliardino JJ. Glucocorticoids-induced changes in insulin secretion related to the metabolism and ultrastructure of pancreatic islets. *Horm. Metab Res* 1982;14:287.
16. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
17. Gagliardino JJ. Physiological endocrine control of energy homeostasis and postprandial blood glucose levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:75-92 (Review).
18. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983;304:368-371.
19. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007;30:1335-1343.
20. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;49:253-260.
21. Jhala US, Gianluca Canettieri RA, Sreaton RN, et al. cAMP promotes pancreatic beta-cells survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* 2003;17:1575-1580.
22. Gault VA, O'Harte FPM y Flatt PR. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP): anti-diabetic and anti-obesity potential? *Neuropeptides* 2003;37:253-263.
23. MA Pfeifer, JB Halter, D Porte Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70:579-588.

24. Robertson RP, Halter JB, Porte D. A role for alpha-adrenergic receptors in abnormal insulin secretion in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1976;57:791-795.
25. Singh V, Brendel MD, Zacharias S, Mergler S, Jahr H, Wiedenmann B, Bretzel RG, Plöckinger U, Strowski MZ. Characterization of somatostatin receptor subtype-specific regulation of insulin and glucagon secretion: an in vitro study on isolated human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;292:673-680.
26. Cortizo AM, Chazenbalk GD, Gagliardino EP de, García ME, Pisarev MA, Gagliardino JJ. Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets: relationship with the in vitro effect upon insulin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:66-72.
27. Poitout V, Rouault C, Guerre-Millo M, Briaud I, Reach G. Inhibition of insulin secretion by leptin in normal rodent islets of Langerhans. *Endocrinology* 1998;139:822-826.
28. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A y DeFronzo RA. β -Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
29. Bratusch-Marrain PR, Komjati M, Waldhausl WK. Efficacy of pulsatile versus continuous insulin administration on hepatic glucose production and glucose utilization in type I diabetic humans. *Diabetes* 1986;35:922-926.
30. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell deficit and increased-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
31. Muller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109-115.
32. Madsen OD. Stem cells and diabetes treatment. *APMIS* 2005;113:858-875.
33. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-980.
34. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-60.
35. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-458.
36. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997;17:138-139.
37. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1b gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-385.
38. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-328.
39. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:162-164.

40. Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *Journal of Clinical Investigation* 2004;114:963-968.
41. Dor Y, Brown J, Martinez OI y Melton DA. Adult pancreatic beta cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004;429:41-46.
42. Xu X, D'Hoker J, Stange G Bonne S, De Leu N, Xiao X, Van De Castele M, Mellitzer G, Ling Z, Pipeleers, D, Bouwens L, Scharfmann R, Gradwohl G, Heimberg H. β Cells Can Be Generated from Endogenous Progenitors in Injured Adult Mouse Pancreas. *Cell* 2008;132:197-207.
43. Montanya E, Nacher V, Biarnes M y Soler J. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes* 2000;49:1341-1346.
44. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2300-2308.
45. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
46. Deng et al. *Diabetes Care* 2004;53:624.
47. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, Bugliani M, Boggi U, Vistoli F, Mosca F, Del Prato S. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5535-5541.
48. Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987;80:1037-1044.
49. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism *Banting Lecture. Diabetes* 2005;54:1615-1625.
50. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:85-96.
51. Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol* 2004;14(1):20-8.
52. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:1213-1217.
53. Kahn R. Insulin action, diabetogenes, and the case of type II diabetes (Banting lecture). *Diabetes* 1994;43:1066.
54. White M. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol metab* 2002;283:E413-E422.
55. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:345-350.
56. Abate N, Garg A, Peshock R M, Stray-Gundersen J y Grundy S M. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Elma Edith Pérez por el diseño y los gráficos, y a Adriana Di Maggio por la cuidadosa edición del manuscrito.