

# FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

## PATHOPHYSIOLOGY AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Monica Deisy Calderon Carranza<sup>1</sup>, Paulo Celso Pardi<sup>2</sup>

**Resumen:** La diabetes mellitus tipo 2 o no insulino-dependiente supone el 80-90% de los casos de diabetes. Produce trastornos metabólicos caracterizados por una elevación inapropiada de la glucosa en sangre (hiperglucemia), que, con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas del organismo, sobre todo los nervios y los vasos sanguíneos. Existen factores que contribuyen a su aparición, como el sobrepeso, la obesidad, la inactividad física, la herencia genética entre otros. Conociendo estos factores serían de gran utilidad para prevenir y controlar la diabetes mellitus tipo 2 o evitar las complicaciones que genera esta enfermedad. El objetivo de este artículo de revisión narrativa es analizar y describir los mecanismos fisiopatológicos y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2, bajo la perspectiva de evidencias científicas.

**Palabras claves:** Fisiopatología, factores de riesgo, resistencia a la insulina, disfunción, células  $\beta$  pancreáticas y diabetes mellitus tipo 2.

**Abstract:** Type 2 or non-insulin-dependent diabetes mellitus accounts for 80-90% of diabetes cases. It produces metabolic disorders characterized by an inappropriate increase in blood glucose (hyperglycemia), which, over time, seriously damages many organs and systems of the body, especially the nerves and blood vessels. There are factors that contribute to its appearance, such as overweight, obesity, physical inactivity, genetic inheritance, among others. Knowing these factors would be very useful to prevent and control type 2 diabetes mellitus or avoid the complications generated by this disease. The objective of this narrative review article is to analyze

and describe the pathophysiological mechanisms and risk factors associated with the development of Type 2 Diabetes Mellitus, from the perspective of scientific evidence.

**Keywords:** Pathophysiology, risk factors, insulin resistance, dysfunction,  $\beta$  cell pancreatic and type 2 diabetes mellitus.

### I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los trastornos metabólicos más comunes en todo el mundo y su desarrollo se debe principalmente a una combinación de dos factores principales: la secreción defectuosa de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder a la insulina<sup>1</sup>.

Los pacientes con DM2 suponen la mayor proporción de personas que padecen esta patología<sup>2</sup>.

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), en 2019, la DM causó 4,2 millones de muertes; y 463 millones de adultos, entre 20 y 79 años viven con diabetes, una cifra que posiblemente aumentará a 700 millones en el 2045.

Los pacientes con DM2 tienen un 15% más de riesgo de mortalidad y esto se da al control deficiente de la glucemia. La amenaza común para las personas con todo tipo de diabetes, es que afecta la homeostasis de la micro y macrovasculatura generando enfermedades cardiovasculares (ECV) una de las complicaciones que genera más morbimortalidad<sup>3,4</sup>.

<sup>1</sup> Maestría en Farmacia y Bioquímica, mención Farmacia Clínica-Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú. email: mdcalderonca@unitru.edu.pe

<sup>2</sup> Profesor Titular de Patología y Análisis Clínicos y responsable Técnico del Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro Universitario ENIAC-Guarulhos - Brasil. Profesor colaborador en el programa de Magister - Mención - Morfología de la UFRO-Temuco- Chile. email: paulo.pardi@eniac.edu.br

La DM2 es una enfermedad multifactorial y poligénica. Por esto es necesario entender cómo estos factores generan resistencia a la insulina y el progresivo desarrollo a DM2<sup>5,6</sup>.

## II. METODOLOGÍA

Um Para el desarrollo de la presente revisión narrativa, se incluyeron artículos extraídos de las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Dialnet, Redalyc, utilizando las palabras claves como: fisiopatología, factores de riesgo, resistencia a la insulina, disfunción, células beta pancreáticas y diabetes mellitus tipo 2. Los criterios de inclusión fueron publicaciones en inglés y español, con una antigüedad máxima de 5 años.

### **Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones<sup>7</sup>.

### **Factores de riesgo**

Sobrepeso con un (IMC) igual o superior a 25, obesidad con IMC igual o superior a 30<sup>8</sup>. Las características sociodemográficas (edad, sexo, etnia, estado civil, ocupación, grado de instrucción), estilos de vida<sup>9</sup>, la inactividad física<sup>10</sup>, los antecedentes personales de hiperglucemias, antecedes familiares de diabetes y la, HTA son factores predisponentes para desarrollar MD2<sup>11,12</sup>.

### **Fisiopatología de diabetes mellitus tipo 2**

Los mecanismos fundamentales en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, incluyen la resistencia a la insulina (RI) y la posterior y progresiva disfunción de la célula beta, en los cuales interactúan múltiples vías de señalización de diferentes órganos, que debido a factores tanto externos como internos se ven alterados<sup>3</sup>.

### **Resistencia a la insulina**

En la resistencia a la insulina, el receptor de tirosina no puede activar adecuadamente las reacciones posteriores porque la expresión de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) tiende a estar regulada positivamente, ejerciendo un efecto de desfosforilación que contrarresta los efectos biológicos de la insulina<sup>13</sup>.

La resistencia a la insulina puede provocar inflamación crónica y disminución de los receptores de la superficie celular. En primer lugar, los miembros de la familia de proteínas inhibidoras de la señalización de citoquinas activan la degradación del sustrato del receptor de insulina de la superficie de la membrana celular a través de la vía ubiquitina-proteosoma<sup>13</sup>.

En un estudio al analizar el perfil de expresión génica del proceso ND-IGT-T2D (ND a IGT a T2D), Descubrieron que la función de los genes regulados negativamente en todo el proceso estaba relacionada principalmente con la secreción de insulina, mientras que los genes regulados positivamente estaban relacionados con la inflamación. Además, otros genes en el proceso ND-IGT (ND a IGT) están relacionados principalmente con la inflamación y los trastornos metabólicos de los lípidos. Entre estos genes, el RBP4 está considerablemente relacionado con la resistencia a la insulina<sup>13</sup>.

### **Daño en célula beta pancreática**

En exceso de tejido adiposo, los adipocitos están constantemente sometidos a límites de hipertrofia e hiperplasia y en constante estímulo insulínico para almacenar triglicéridos. Estos saturan su capacidad de almacenamiento, liberan citocinas inflamatorias que atraen macrófagos y producen factor de necrosis tumoral, induciendo un estado de insulinoresistencia permanente en los adipocitos. Las células  $\beta$ -pancreáticas, frente al aumento de ácidos grasos y glucosa en sangre, secretan mayores cantidades de insulina como fenómeno compensatorio, respuesta que con el tiempo conduce a desdiferenciación y

apoptosis de las células  $\beta$ -pancreáticas, exacerbando la hiperglucemia, lo que conduce a DM<sup>14</sup>.

Además, la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa y otras adipocitocinas también secretadas por los adipocitos dentro del páncreas pueden inducir daño a las células beta de forma paracrina<sup>15</sup>.

La acumulación de colesterol en el retículo endoplásmico puede favorecer el agotamiento de las reservas de calcio necesarias para la liberación de insulina<sup>16</sup>.

Con el tiempo, la CBP pierde la capacidad de generar hiperinsulinemia compensatoria y se produce déficit de insulina, lo que conlleva a la pérdida de la regulación de la glucosa y a la hiperglucemia sostenida, que genera glucotoxicidad y lipotoxicidad, conllevando a la disfunción y muerte de la CBP<sup>17</sup>.

Además, hay variantes genéticas en el ADN nuclear que causan una reducción grave de la función mitocondrial con déficits neurológicos e insuficiencia de las células  $\beta$ <sup>18</sup>

La necroptosis, la autofagia y la piroptosis son mecanismos moleculares que modulan la supervivencia de la célula beta pancreática, lo que demuestra la importancia del sistema inmunológico en los procesos de glucolipotoxicidad y el papel potencial del inmunometabolismo como un componente más de lo que alguna vez se conoció como el “octeto siniestro”<sup>19</sup>.

### **Autofagia en las células beta pancreáticas**

Es la principal vía de remoción y degradación intracelular. La autofagia es el mayor regulador de la homeostasis de las células beta pancreáticas, siendo el mTORC1, un regulador clave de la autofagia, el cual es capaz de sensar el nivel de nutrientes en el microambiente.

Por lo tanto, la inanición, la hipoglucemia y el estrés oxidativo desencadenan la autofagia, lo que permite conservar la homeostasis y supervivencia de las células beta. Em contraparte, se inhibe la autofagia

cuando mTORC1 detecta que hay un exceso de nutrientes. Si esto persiste de manera crónica las células beta mueren y ello conduce a la pérdida en la masa de las células secretoras de insulina, contribuyendo al desarrollo de la DMT2<sup>20</sup>.

### **Piroptosis: otra vía de ejecución del estrés oxidativo**

El estrés oxidativo está asociado con la inflamación crónica que se presenta en la DMT2. El inflamosoma es un complejo de proteínas que actúan como sensores para PAMP. Las concentraciones elevadas de ROS son detectadas por el inflamosoma como un PAMP, desencadenando la piroptosis.

La autofagia parece proteger a las células de la piroptosis, degradando a las mitocondrias dañadas y componentes del inflamosoma, limitando así la producción de ROS<sup>20</sup>.

Efectos posteriores de la regulación negativa de mTOR a través del estrés oxidativo. La regulación negativa de mTOR daña principalmente a las células  $\beta$  al iniciar la apoptosis mediada por mitocondrias mediante la regulación positiva de la proteína que interactúa con tioredoxina (TXNIP), lo que induce disfunción mitocondrial, aumenta la desdiferenciación de las células  $\beta$  y disminuye la secreción de insulina y la proliferación de células  $\beta$ <sup>21</sup>. También la vía JNK es una vía importante activada por el estrés oxidativo en las células  $\beta$ . El JNK es una MAPK activada bajo estímulos de estrés extracelular. La activación de JNK tiene varios efectos posteriores sobre las células  $\beta$  que conducen a una alteración de la señalización de la insulina y apoptosis<sup>21</sup>.

### **Incretinas en DM2**

El GLP-1 es una hormona gastrointestinal con efecto incretina que participa en la regulación del apetito, en el metabolismo de los carbohidratos y actúa como ligando en sus receptores (GLP-1R), ubicados en las células  $\alpha$  y  $\beta$  de los islotes de Langerhans, esta interacción aumenta la concentración de iones calcio

y AMPc. Al unirse a su receptor en la célula beta pancreática, estimula la secreción de insulina de una manera glucosa-dependiente, además es necesaria para el proceso de adaptación a la hiperglucemia promoviendo su supervivencia, pero a medida que avanza la historia natural de la enfermedad se origina resistencia a sus efectos<sup>17,22</sup>.

En el páncreas GIP ejerce su acción principal como incretina: potenciar la excreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, Junto al aumento de secreción y biosíntesis de insulina GIP aumenta la proliferación de células beta y reduce la apoptosis de Estas<sup>23</sup>.

### **Lesión hepática y muscular**

El exceso de ácidos grasos se acumula en el tejido no adiposo de órganos como hígado, músculo esquelético, células β- pancreáticas y corazón. En el hígado, el depósito de triglicéridos a nivel del citosol reduce la sensibilidad hepática a la insulina, esto disminuye el uso de glucosa hepática y aumenta la producción de glucosa a nivel hepático, lo que contribuye al estado hiperglucémico. Adicionalmente, el efecto de hormonas contrainsulínicas eleva la cantidad de ácidos grasos que entran al tejido hepático, los que son utilizados para la beta-oxidación y reesterificación con glicerol formando Acetil-CoA que a su vez se invierte en cetogénesis. Ante el predominio de sustancias contrainsulínicas se producirán volúmenes importantes de cuerpos cetónicos como fuente de energía<sup>14</sup>.

En el músculo esquelético se evidencian acontecimientos similares; se depositan ácidos grasos acumulados en forma de triglicéridos y disminuye el uso de glucosa por la insulinoresistencia en el músculo, esto aporta un mayor y sostenido incremento de glucosa posprandial, consecuente glucotoxicidad en las células β- pancreáticas y aumento del control contrainsulínico<sup>14</sup>.

### **III. RESULTADOS**

En la tabla 1, se visualiza los factores riesgo asociados al desarrollo de diabetes mellitus, se seleccionó 5 de los artículos que incluye estudios sobre los factores descritos en esta revisión, dando como resultado que los factores de alto riesgo asociados al desarrollo de diabetes mellitus son el sobrepeso, la obesidad, perímetro abdominal, la inactividad física y la dieta inadecuada de frutas y verduras, además de la edad y el género. Los factores de riesgo bajo son los antecedentes familiares, HTA y los factores sociodemográficos<sup>8,9,10,11,12</sup>.

### **IV. CONCLUSIONES**

Los factores de riesgo como el sobrepeso, obesidad, el perímetro abdominal, la falta de actividad física y la dieta inadecuada, tienen gran implicancia en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, además de la edad, género, los antecedentes familiares y la HTA. El conocer dichos factores de riesgo permite tomar medidas de prevención o por el contrario evitar las diferentes complicaciones que genera esta enfermedad si no se controla a tiempo.

La DM2 es una enfermedad crónica, y hasta el momento incurable, pero es controlable cuando se neutralicen los factores fisiopatológicos que influyen en el desarrollo de esta enfermedad.

### **V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Revista Internacional de Ciencias Moleculares, V.21, n.17. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Alemán, L.; Ramírez-Sagredo, A.; Ortiz-Quintero, J.; Lavandero, S. Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. *Rev Chil Cardiol*, V.37, n.1, p.42-54, 2018. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-85602018000100042&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-85602018000100042&script=sci_arttext)

Jerez Fernández, C.I.; Medina Pereira, Y.A.; Ortiz Chang, A.S.; González Olmedo, S.I.; Aguirre Gaete, M.C. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *Nova*, 20(38), p.65-103, 2022. <https://doi.org/10.22490/24629448.6184>

Matzenbacher J.; Zhong, Q.; Benite-Ribeiro, S.A.; Gomes, T. "Nuevos conocimientos sobre el papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la diabetes mellitus y sus complicaciones", *Journal of Diabetes Research*, V.2023, artículo ID 9824864, p.3, 2023. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2023/9824864/>

Hiriart-Urdanivia, M.; Sánchez-Soto, C.; Velasco, M.; Sabido-Barrera, J.; Ortiz-Huidobro, R.I. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gac Med Mex*, V.155, n.5, p.541-545, 2019. doi: 10.24875/GMM.19005185. PMID: 31695236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695236/>

Varela-Vega, Y; Roy-García, I.A.; Pérez-Rodríguez, M; Velázquez-

López, L. Certeza diagnóstica del instrumento FINDRISC para identificar resistencia a la insulina en adultos *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, V.61, n.1, p. 33-41, 2023. <https://www.redalyc.org/journal/4577/457775054007/html/>

Quinde, C.F.; Lucas Parrales, E.N.; Lino Villacreses, W.A.; Parrales Pinca, I. *Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, V.2, n.1, p.530-549, 2018. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6732904>

Sánchez Martínez, B.; Vega Falcón, V.; Gómez Martínez, N.; Vilema Vizuete, G.E. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores. *Revista Universidad y Sociedad*, V.12, n.4, p.156-164, 2020. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2218-36202020000400156&lng=es&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202020000400156&lng=es&tlng=pt)

Rodríguez, M.; Mendoza, M.D. Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en población adulta. Barranquilla, Colombia. *Rev. ACE*, V.6, n.2, p. 86-91, 2019. <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/482>

Rodríguez, L.M.; Mendoza, C.M.; Sirtori, A.M.; Suárez M.; Álvarez, M.A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso y obesidad en adultos del distrito de barranquilla. *Rev Salud Publica Nutr*, V.17, n.4, p.1-10, 2018. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICUL>

O=84408

Uyaguari-Matute, G.M.; Mesa-Cano, I.C, Ramírez-Coronel, A.A.; Martínez-Suárez, P.C. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus II. *Vive Rev. Salud*, V.4, n.10, p.96-106, 2021. Disponible en:

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2664-32432021000100096&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-32432021000100096&lng=es)

Leiva A.M.; Martínez, M.A.; Petermann, F.; Garrido-Méndez, A.; Poblete-Valderrama, F.; Díaz-Martínez, X.; et al. Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Chile. *Nutr. Hosp*, V. 35, n.2, p.400-407, 2018.

Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112018000200400&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000200400&lng=es)

Jiahao Feng, Yuheng Zhou, Li Liao, Liping Yu, Ping Yuan, Jun Zhang, "La farmacología y la transcriptómica en red revelan el mecanismo de GualouQumaiWan en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y su compuesto molecular pequeño activo", *Journal of Diabetes Research*, V.2022, p.1-24, 2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/2736504>

Mera-Flores, R.R; Colamarco-Delgado, D.C.; Rivadeneira-Mendoza, Y.; Fernández-Bowen, M. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. *Rev Cubana Endocrinol*, V.32, n.1, p.1-17, 2021. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es)

Inaishi, J.; Saisho, Y. Masa de células beta en la obesidad y la diabetes tipo 2, y su relación con la grasa del páncreas: una minirevisión. *Nutrientes*, V.12, n.12, p.1-16, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12123846>

Perego, C.; Da Dalta, L.; Pirillo, A.; Gallia, A.; Alberico L.; Catapano, A.L.; Giuseppe, D.N. Cholesterol metabolism, pancreatic  $\beta$ -cell function and diabetes. *BBA - Molecular Basis of Disease*, V.1865, n.19, p.2149–2156, 2019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443919301231>

Duran, A.L.C., Medina, M.F.D., Valdivieso, M.R.A., Dunn, M.A.E., Torres, W.P.R., Barrera, L.N.A., Villon, O.A.Y. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardioprotectores. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, V.13, n.4, p.400-415, 2018. <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263336018/html/>

Roden, M.; Shulman, G.I. La biología integrativa de la diabetes tipo 2. *Naturaleza* 576, p.51–60, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>

Rojas, J.; Bermúdez, V.; Palmar, J.; Martínez, M.S.; Olivar, L.C.; Nava, M.; Tomey, D.; Rojas, M.; Salazar, J.; Garicano, C.; Velasco, M. "Muerte de células beta pancreáticas: nuevos mecanismos potenciales en la terapia de la diabetes", *Revista de Investigación sobre la Diabetes*, V.2018, artículo

ID 9601801, p. 19, 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/9601801>

Velázquez-Paniagua, M.;  
González-Sánchez, I.; Díaz-Tamariz, A.; García-Peláez, M.I.;  
Ángeles-Aguilar, L.L.; Ayala-Orta, S.X.; et al. Autofagia en las células beta pancreáticas y su papel en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*, V.64, n.6, p.9-25, 2023. Disponible en:  
[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422021000600009&lang=em](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000600009&lang=em)

Eguchi, N.; Vaziri, N.D.; Dafoe, D.C.; Ichii, H. El papel del estrés oxidativo en la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas en la diabetes. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, V.22, n.4, p.1-18, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms2041509>

Aguirre-Rodríguez, A.; Abanto-Mercado, N.; Acosta-Alva, I.; Aguilar-Carranza, D.; Aguilar-Córdova, D.; Plasencia-Álvarez, J. Aplicación clínica de los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Trujillo*, V.16, n.4, p.249-57, 2021. Disponible en:  
<https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/4142>

Montero, M.Á.B. Mecanismo de acción de las incretinas papel desempeñado en diabetes (2018). (Doctoral dissertation)- UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIGUEL%20ANGEL%20BRUNI%20MONTERO.pdf>