

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

EPIDEMIOLOGY AND PHYSIOPATHOLOGY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

DR. FRANCISCO PÉREZ B., PHD (1)

1. LABORATORIO DE GENÓMICA NUTRICIONAL. DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CHILE.
fperez@med.uchile.cl

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico multifactorial. Se caracteriza por hiperglicemia crónica, resistencia a la insulina y un defecto en la secreción de insulina. La prevalencia de DM2 está aumentando en todo el mundo en gran parte debido al incremento de la obesidad y a la alta frecuencia de sedentarismo en la población. Los factores exactos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción final de la célula β pancreática no se han aclarado plenamente. La evidencia actual se ha enfocado en cuatro grandes polos de investigación: a) resistencia a la insulina e inflamación; b) gluco-lipotoxicidad y disfunción de la célula β ; c) disfunción mitocondrial; d) plasticidad celular y memoria metabólica.

Todos estos tópicos han encontrado un buen respaldo científico desde los estudios epidemiológicos clásicos hasta los diseños básicos "in vitro" y el uso de animales "knock out". Sin embargo y a pesar del creciente número de trabajos, no se ha podido dilucidar el mecanismo exacto por el cual cada uno de estos fenómenos se integra en un escenario único que permita comprender el creciente aumento de nuevos casos con DM2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2 / epidemiología / fisiopatología.

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a multifactorial metabolic disorder. It is characterized by chronic hyperglycemia, insulin

resistance and defective insulin secretion. The prevalence of T2D is increasing around the world largely due to increasing of obesity and the high frequency of sedentary life style. The exact factors that lead to the development of insulin resistance and dysfunction of the pancreatic β cell have not been fully clarified. Current evidence has focused on four major research topics: a) insulin resistance and inflammation; b) gluco-lipotoxicity and β cell dysfunction; c) mitochondrial dysfunction and d) Cell plasticity and metabolic memory.

All these topics have found an important scientific supports from point of view of epidemiological studies and basic designs as "in vitro" or "knock out" animal approach. However, despite the growing number of research has not been able to elucidate the exact mechanism by which each of these phenomena is integrated in a unique setting to understand the growing number of new cases with T2D.

Key words: Diabetes mellitus type 2 / epidemiology / physiopathology.

ANTECEDENTES GENERALES

De acuerdo a las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud para las Américas, Chile se encuentra en el grupo de países con las mayores prevalencias de diabetes tipo 2 (DM2) junto a Estados Unidos, Canadá, Argentina y Uruguay, con valores entre 6.1 y 8.1%. Se ha estimado que entre 200 y 300 millones de personas en todo el mundo cumplirán, al final de esta década, los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de diabetes (1). La DM2, se ha ex-

tendido en todo el mundo debido principalmente a cambios en el estilo de vida de la población, asociados a cambios en el patrón alimentario y al sedentarismo, lo que nos predispone a la obesidad y a la resistencia a la insulina (IR). Los individuos afectados por esta enfermedad también pueden presentar una serie de consecuencias, principalmente del tipo cardiovascular, no deseadas, como por ejemplo hipertensión, dislipide-mia e hipercoagulabilidad, conducente a la morbilidad y mortalidad por enfermedades vasculares.

La coexistencia de muchos de estos trastornos junto a la IR constituye el síndrome metabólico (SM). En la sociedad occidental, el número de enfermos con SM está aumentando con cifras de carácter epidémico: en la actualidad afecta a un 20% de la población general y aproximadamente a un 40% de las personas mayores de 60 años (2). Los últimos datos epidemiológicos y biológicos indican que las etiologías de estas enfermedades pueden compartir mecanismos genéticos y bioquímicos comunes (3). Un paso muy importante encaminado a la comprensión de la DM2, el SM y la obesidad es la identificación de los genes de susceptibilidad comunes, cuyos mecanismos podrían llevar a establecer objetivos terapéuticos adicionales para el futuro diseño de fármacos.

CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA DM2

Existe pleno consenso en relación a reconocer que las alteraciones del metabolismo de la glucosa, se relacionan a dos eventos perfectamente

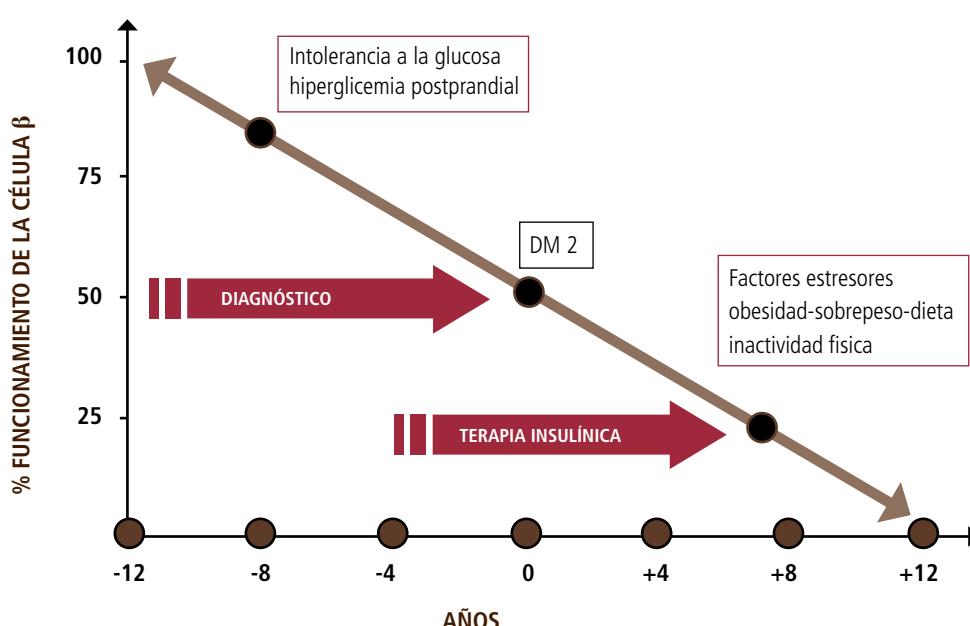
identificables: la deficiente acción de la insulina, la deficiente secreción de la hormona o un efecto combinado de estas dos características (4).

En la DM2 se acepta como evento primario en su desarrollo a la IR en los tejidos periféricos y como evento secundario, pero no menos importante, a los defectos asociados a una deficiencia relativa de secreción de la hormona. La IR puede presentar una buena asociación desde el punto de vista de los marcadores genéticos (algunas alteraciones genéticas reconocidas como el síndrome de Rabson-Mendenhall, Leuprechaunismo y otros, donde la alteración a nivel del receptor es evidente). Sin embargo, en la mayoría de los casos habituales como en los sujetos con historia familiar de IR, dicho defecto genético obedece a mecanismos no tan claros asociados a predisposición genética en la que se han logrado identificar algunos genes de riesgo (genes candidatos) que podrían condicionar parcialmente el fenotipo del individuo con IR (5-6).

Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico, en la DM2 es posible observar tres fases bien definidas (Figura 1):

- Aparición de un estado de IR periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normoglicemia.
- Una segunda fase asociada a una IR más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglicemia postprandial)
- Una fase final, asociada a una declinación en el funcionamiento de

FIGURA 1. TEMPORALIDAD EN LA APARICIÓN DE DM2; EL FENOTIPO DIABÉTICO PROGRESA A MEDIDA QUE LAS FUNCIONES DE LAS CÉLULAS β DECLINAN



las células beta pancreáticas, donde disminuye la síntesis de la hormona (los eventos asociados están en plena discusión, uno de ellos es apoptosis por glucosa y/o lipotoxicidad) apareciendo la hiperglucemia en ayuno, fenómeno que se traduce como la totalidad del fenotipo DM2.

El análisis de genes candidatos y regiones amplias del genoma en estudios de DM2, han experimentado un avance sustancial en los últimos años (7). La utilización de cualquier diseño de estudio como los familiares (analizan desequilibrio de ligamiento entre los genes), de casos afectados y controles o poblacionales ampliados (scanning genético) han llegado al consenso de que el fenotipo diabético es la consecuencia de la interacción balanceada entre genes asociados a la RI y otra amplia familia de genes asociados a la disfunción β pancreática (8). La Figura 2 ilustra la necesidad de contar con ambas condiciones para establecer la presentación clínica final de la enfermedad.

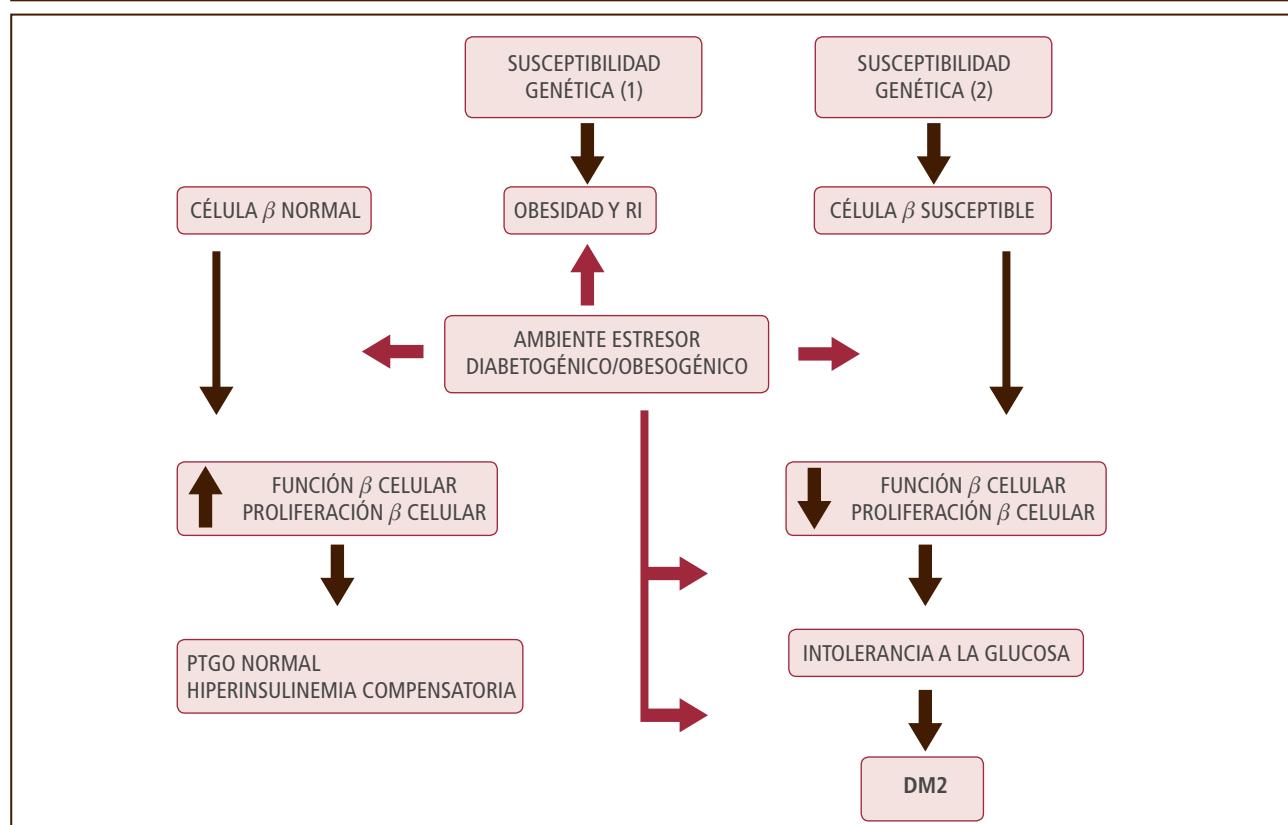
MECANISMOS ASOCIADOS A LA IR

Los mecanismos asociados a la IR donde se describe una baja capacidad de la hormona para inducir sus efectos biológicos esperados, se puede ver exacerbada por otras condiciones fisiológicas tales como la obesidad, el envejecimiento y ciertas alteraciones metabólicas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

A pesar del extenso desarrollo científico con técnicas de alta precisión como los scanning ampliados del genoma y los ensayos de expresión (microarrays), hasta el día de hoy todos los mecanismos propuestos sólo logran explicar una parte del fenómeno, o son aplicables a un determinado fenotipo del diabético (9). Entre estos mecanismos se han descrito alteraciones a distintos niveles:

- a) Eventos pre-receptor: anticuerpos anti-receptor, anticuerpos anti-insulina.
 - b) Fenómenos a nivel del receptor de insulina: presencia de mutaciones aberrantes y alteraciones que condicionan la funcionalidad del receptor (fosforilación anómala de uno de sus brazos).
 - c) Alteraciones a nivel de post-receptor: presencia de variantes genéticas asociadas a señalización intracelular alterada (moléculas sustrato del receptor de insulina: IRS1; IRS2), alteraciones a nivel de complejos enzimáticos (fosfoinositol 3 quinasa, PI3K; proteína quinasa B, PKB o proteína quinasa C; PKC) y anomalías tanto en la síntesis de glucotransportadores, como en su expresión a nivel de membrana celular.
- Si bien las alteraciones genéticas permiten explicar con claridad algunos fenómenos asociados a la IR en casos extremos como aquellas que afectan al receptor de insulina o ciertas mutaciones en genes que codifican para las proteínas transportadoras de glucosa (en especial GLUT-4), se debe señalar que dichas mutaciones son extremadamente raras y espo-

FIGURA 2. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA PARA DESARROLLAR DM2; (1) GENES ASOCIADOS A RI Y OBESIDAD; (2) GENES ASOCIADOS A DISFUNCIÓN β PANCREÁTICA



rádicas, por lo que su utilidad para la mayoría de los estudios de tipo poblacional es casi nula.

La IR se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa. El mecanismo compensador asociado a la hiperrinsulinemia se traduce en el evento por el cual el individuo es capaz de mantener una tolerancia normal a la glucosa durante períodos finitos de tiempo, cuando dicho mecanismo de control homeostático es insuficiente (probablemente por causas asociadas a defectos de la secreción hormonal por parte de las células beta), sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y, en consecuencia, la aparición de la DM2 (10).

MECANISMOS ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA

La disminución en el número de células β pancreáticas funcionales es uno de los principales factores contribuyentes en la fisiopatología de la DM2 (11). Al respecto, hay opiniones divididas en relación a la contribución relativa de una disminución en la masa de células β contra un defecto intrínseco en la maquinaria secretora. Entre los factores causales, claramente existe una multiplicidad de eventos y mecanismos que regulan procesos muchas veces inseparables tales como la proliferación celular y la apoptosis de la célula β . Durante muchos años, la contribución de la reducción en la masa de células β en el desarrollo de la DM2 fue muy controversial. Recientemente, varias publicaciones han confirmado de forma convincente esta hipótesis como factor etiológico y resaltando que este sería un mecanismo frecuente en la declinación y fracaso de la célula β para producir suficiente insulina. Sin embargo, a pesar de que esta destrucción de la célula β es un factor etiológico importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, no es menos cierto que también hay evidencia concreta que indica que existe un defecto secretorio intrínseco (12).

Las vías que regulan la cantidad de células β son comunes con aquellos mecanismos de regulación funcional y adaptación metabólica, por lo tanto se podría hablar de vías reguladoras comunes para dos procesos que se creían disociados (proliferación-apoptosis). Dependiendo de la concentración predominante y las vías intracelulares activadas, algunos factores pueden ser deletéreos de la masa de células β o podrían comportarse como protectores o inhibidores de la función β celular. Lo anterior nos indica que el fracaso de la célula β en la DM2 es semejante a una ecuación multifactorial, con un resultado en conjunto negativo. De este modo, sólo en una minoría de pacientes diabéticos existiría un solo factor etiológico subyacente al fracaso de la célula β (9, 11).

GLUCOTOXICIDAD VERSUS LIPOTOXICIDAD EN LA DM2

Ambos términos reflejan dos de las principales hipótesis que se han asociado a la etiopatogenia de la DM2 (13). El modelo más clásico y probablemente más citado en la literatura corresponde al efecto glucotóxico el cual considera a la hiperglicemia como el factor primario generado por una causal común de RI asociada a la obesidad y la pérdida

progresiva de la funcionalidad de la célula beta pancreática. Desde esta perspectiva, la DM2 correspondería a una enfermedad del metabolismo de la glucosa que es controlada desde el ángulo de la hiperglicemia. Esta hipótesis ha sido revisitada en los dos últimos años bajo el concepto de "memoria metabólica" donde se le entrega a la hiperglicemia y a metabolismo mitocondrial un papel central en las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Una segunda hipótesis que ha visto un importante crecimiento en los últimos años corresponde a la perspectiva de la lipotoxicidad, la cual considera a la hiperglicemia, a la RI y a la disfunción beta pancreática como secundaria frente a efecto agresor que tendrían los lípidos, la lipotoxicidad y el depósito ectópico de grasa. Uno de los principales apoyos que encuentra esta hipótesis deriva de los estudios asociados a las nuevas cirugías como el "banding" gástrico, donde la corrección del peso y la sobrecarga lipídica ha llegado a generar una remisión de hasta el 70% de la diabetes en pacientes sometidos a este tratamiento (14). Estudios recientes han demostrado que la acumulación ectópica de lípidos en los islotes del páncreas puede provocar destrucción por lipotoxicidad de las células beta y precipitar la hiperglicemia, lo que daría la prueba final de la consistencia de la teoría lipocéntrica (15).

A pesar de que ambas hipótesis son plausibles, hay evidencia que sigue apoyando la presencia de ambos mecanismos, la mayor dificultad de ambas visiones ha sido aislar el efecto, dado que en la gran mayoría de los pacientes con DM2 suele presentarse el efecto gluco y lipotóxico casi en forma simultánea. La evidencia más actual sigue indicando que ambos procesos son muy relevantes, que la lipotoxicidad tendría un papel más preponderante en la RI y que la glucotoxicidad sería un factor absolutamente importante en la disfunción de la célula beta (16).

COMPLICACIONES EN LA DM2: UNA MIRADA DESDE LA MITOCONDRIA

Aunque la mitocondria usa la fosforilación oxidativa (OXPHOS) para convertir las calorías provenientes de la dieta en energía utilizable, va generando especies oxígeno reactivas (ROS) como un subproducto tóxico. En la DM2, el incremento del flujo de ácidos grasos libres en la mitocondria incrementa la producción de ROS, las cuales a su vez interfieren con la señalización de la insulina.

En individuos con un defecto parcial en OXPHOS, la capacidad de utilización energética de las células para obtener ATP se ve reducida. Al ingerir una dieta altamente calórica, los individuos con un defecto parcial en la OXPHOS sobrecargan sus mitocondrias con excesivas calorías, hiperpolarizando su potencial de membrana, y bloqueando la utilización tisular de glucosa. La glucosa no metabolizada permanece en sangre, provoca una alteración en la señalización a nivel de las células β para secretar insulina (17-19).

En las células β , el exceso de ROS mitocondrial inhibe la producción mitocondrial de ATP, este fenómeno genera una declinación en la secre-

ción de insulina debido a una cantidad inadecuada de ATP para activar a la glucoquinasa, además la baja relación ATP/ADP no permite activar el canal de potasio ATP dependiente. La resultante de este proceso genera elevados niveles de glucosa, pero baja concentración de insulina en sangre, fenómeno llamado "diabetes independiente de insulina". Si la sobrecarga calórica continúa, la célula β pancreática activa el sistema mtPTP β celular poniendo en marcha el proceso de apoptosis, generando por tanto diabetes dependiente de insulina (19).

El estrés oxidativo crónico mitocondrial en los tejidos periféricos subsecuentemente daña la retina, células vasculares endoteliales, neuronas periféricas y los nefrones del riñón, lo que da lugar a las secuelas clínicas de la etapa final de la diabetes. Esta disfunción mitocondrial crónica podría explicar gran parte de los cuadros clínicos de la DM2.

Existe un importante gen mitocondrial (mitofusina 2) que ha sido relacionado a la DM2. La sobre-expresión de mitofusina 2 aumenta la oxidación de sustratos y el potencial de membrana mitocondrial, así como la expresión de complejos de la cadena respiratoria. La expresión, tanto de la proteína como del mensajero de mitofusina 2, está reprimida en el músculo esquelético de los pacientes en situación de obesidad o de DM2, es decir, los pacientes con DM2 tienen menor cantidad de mitofusina-2 en la musculatura. El estudio de la proteína "in vitro" en células musculares de ratas, demostró que la represión de esta proteína era capaz de afectar a distintos parámetros metabólicos, como la oxidación de sustratos, la glucosa, el consumo de oxígeno y el potencial de membrana mitocondrial, por lo que estos cambios en la expresión de la mitofusina alterarían la función de la cadena respiratoria y de la actividad enzimática de tales complejos (20).

Esto implica que, en casos de obesidad y RI, además de haber parámetros alterados como la glucosa y los niveles de insulina, bioquímicamente también lo están estos parámetros del músculo esquelético; la expresión de estos complejos está reprimida y la actividad enzimática de los complejos de la cadena, disminuida, fenómeno conocido como disfunción mitocondrial.

MITOCONDRIA, APOPTOSIS Y DM2

El papel de la mitocondria en la apoptosis se ha relacionado con la pérdida del potencial de membrana ($\Delta\psi$), que se considera un punto de no retorno en el proceso apoptótico. En el proceso apoptótico se libera el citocromo C y otras proteínas mitocondriales como Smac/Diablo que activan proteínas apoptóticas caspasas. Durante estadios tempranos de la apoptosis se fragmenta la mitocondria. La proteína pro-apoptótica de la familia de Bcl2, Bax, otra proteína asociada a la apoptosis celular, es esencial en la vía mitocondrial de la apoptosis. Bax es citosólica en células sanas, pero la iniciación del proceso apoptótico provoca su localización en puntos de la mitocondria junto con el también miembro de la familia de Bcl2, Bak. La proteína de fisión mitocondrial Drp1 y la de fusión Mfn2 colocalizan con la proteína proapoptótica Bax en determinados puntos de la mitocondria, pero no lo hacen otras proteínas implicadas en la morfología mitocondrial (21-22).

Hay contundente evidencia sobre la existencia de una vía regulatoria mitocondrial que relaciona PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivador-1 α), ERR α (Estrogen-related receptor- α) y mitofusina 2. Estas alteraciones en esta vía regulatoria participarían directamente en la fisiopatología de la RI y la DM2 (23).

Ciertos estímulos como las ceramidas C2, el ácido araquidónico o el H₂O₂ inducen el movimiento de Ca²⁺ del retículo endoplasmático mitocondrial, provocando un gran incremento en la concentración de Ca²⁺, lo que lleva a la permeabilización de la membrana mitocondrial y activación de la vía de las caspasas. La entrada de Ca²⁺ se produce en puntos de la mitocondria yuxtapuestos al retículo endoplasmático y se propaga a través de la red mitocondrial (24). El ejercicio incrementa el contenido, el tamaño, la capacidad oxidante y la capacidad de oxidación de glucosa aeróbica de las mitocondrias en el músculo, por lo que ahora se conoce que mitofusina 2 está directamente relacionada con este fenómeno, y su expresión aumenta con el ejercicio (25-26). La asociación entre esta movilidad de calcio intracelular y el reordenamiento de la función mitocondrial, ha sido uno de los puntos críticos abordados por las "incretinas", especialmente GLP-1 de la cual existen evidencias al menos "in vitro", en relación a control de apoptosis y neogénesis β celular.

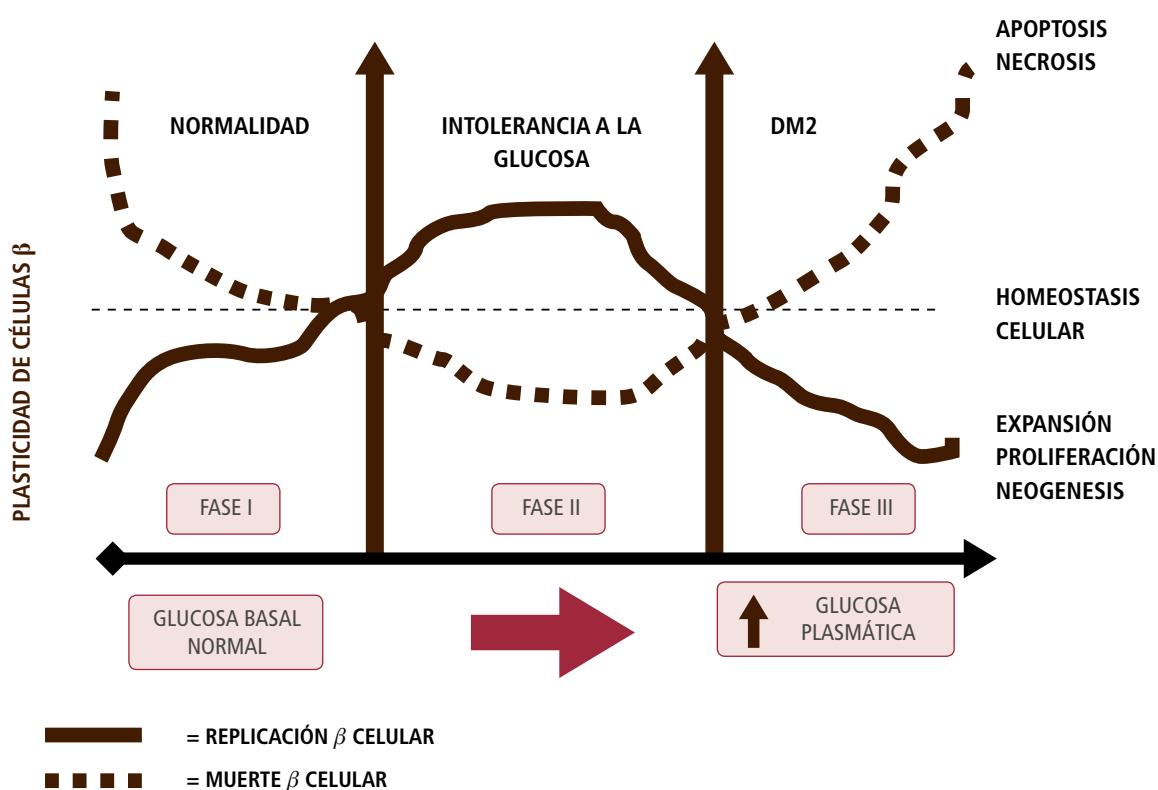
PLASTICIDAD DE LA CÉLULA β : ¿UNA CONDICIÓN GENÉTICA O UN FENÓMENO DE AMBIENTE CELULAR?

Otro aspecto que ha generado un importante foco de discusión en los últimos años tiene relación con la capacidad o incapacidad que tendría la célula β pancreática para responder con mayor o menor eficiencia a los cambios ambientales (glucosa, lípidos, radicales libres). En este contexto aparece la definición de "plasticidad" que tiene que ver con la adaptabilidad de esta célula para responder a los cambios del ambiente metabólico (estrés, inflamación y adipocitoquinas entre otros) (27). Esta plasticidad celular es el resultado de dos mecanismos celulares habituales como son el equilibrio entre expansión e involución celular. El primero de ellos se basa en tres eventos perfectamente definidos como son: la replicación, la hipertrofia y la neogénesis. Los mecanismos de involución celular están asociados a procesos tales como: apoptosis, atrofia y necrosis. La homeostasis que se genera entre estos dos procesos permite mantener un control entre proliferación y muerte celular (28). En el caso de la DM2 se ha establecido con bastante claridad que la hiperglucemia es un factor preponderante en desviar este equilibrio de la idealidad. La Figura 3, muestra tres fases hipotéticas de balance celular que impactan en la respuesta de la célula β frente a la dinámica de los cambios metabólicos (plasticidad).

MEMORIA METABÓLICA

El concepto memoria metabólica se acuña en la literatura a partir del año 2007 (29), luego de la realización de una serie de estudios aleatorizados amplios que establecieron el papel del control intensivo temprano de la glicemia en la reducción del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Si bien, los datos epidemiológicos y prospectivos respaldan la existencia de una influencia a largo plazo del control meta-

FIGURA 3. PLASTICIDAD DE LA CÉLULA β PANCREÁTICA EN RESPUESTA A LOS AUMENTOS DE GLUCOSA PLASMÁTICA



bólico inicial sobre la evolución clínica posterior, este fenómeno denominado "memoria metabólica" apunta a los mecanismos de "imprinting" que podría condicionar por ejemplo la hiperglucemia. Los posibles mecanismos para la propagación de esta "memoria" están asociados a la glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos celulares, y el exceso de especies reactivas del oxígeno (ROS) y de nitrógeno, particularmente aquellas originadas en las proteínas mitocondriales glicosiladas, que actúan de forma coordinada entre sí para mantener las señales de estrés (30). Además, la aparición de esta "memoria metabólica" sugiere la necesidad de un tratamiento energético temprano destinado a "normalizar" el control metabólico para reducir los efectos nocivos de las proteínas glicosiladas y disminuir las especies reactivas, las cuales tienen un impacto directo sobre el DNA mitocondrial generando cambios epigenéticos que se podrían perpetuar en generaciones futuras.

CONCLUSIONES

La DM2 es un creciente problema de salud pública por la implicancia que tiene tanto en el bienestar de los individuos, como la sobrecarga que genera en los sistemas de salud en cualquier país. La comprensión

de los mecanismos moleculares que se desarrollan en la DM2 mediante enfoques genéticos y clínico-metabólicos permitirá en el futuro la identificación de individuos de alto riesgo donde se pueda anticipar el fenómeno de IR y falla β pancreática en etapas más tempranas donde la aplicación de nuevos conceptos farmacológicos operen con una finalidad de protección (neogénesis por ejemplo) más que con un objetivo paliativo de una condición ya instaurada. En la actualidad se dispone de métodos efectivos y confiables para el diagnóstico de la DM2, sin embargo, la identificación temprana de las personas con riesgo sigue siendo un desafío pendiente. El hallazgo de nuevos genes (para la IR y la disfunción β) sumado al conocimiento de los mecanismos que regulan su expresión, posiblemente faciliten esta tarea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meetoo D, McGovern P, Safadi R. An epidemiological overview of diabetes across the world. Br J Nurs. 2007; 16:1002-1007.
2. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 :S9-30.

- 3.** Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008; 29: 777-822.
- 4.** Unger RH. Reinventing type 2 diabetes. Pathogenesis, treatment and prevention. *JAMA*. 2008; 299:1185-1187.
- 5.** Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 873-891.
- 6.** Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2007;32:19-37.
- 7.** Ridderstrale M, Groop L. Genetic dissection of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 10-17.
- 8.** Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2008; 371:2153-2156.
- 9.** Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Mount Sinai J Med* 2009; 76: 216-226.
- 10.** Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008;34 :S43-S48.
- 11.** Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003 ;52:1-8.
- 12.** Bonora E. Protection of pancreatic beta cells: is its feasible?. *Nut Metab Cardiovas Dis* 2008; 18:74-83.
- 13.** Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:351-366.
- 14.** Dixon JB. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. *World J Surg*. 2009 May 7. ;Epub ahead of print.
- 15.** Mittra S, Bansal VS, Bhatnagar PK. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome. *Drug Discov Today*. 2008;13:211-218.
- 16.** Stunvoll M, Tataranni A, Bogardus C. The role of glucose allostasis in type 2 diabetes. *Rev Endocrine Metab Dis* 2004; 5: 99-103.
- 17.** Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:10-16.
- 18.** Manoli I, Alesci S, Blackman MR, Su YA, Rennert OM, Chrousos GP. Mitochondria as key components of the stress response. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:190-198.
- 19.** Chakravarthy MV, Semenkovich CF. The ABCs of beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2007;13:241-242.
- 20.** Zorzano A, Liesa M, Palacín M. Mitochondrial dynamics as a bridge between mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115:1-12.
- 21.** Turner N, Heilbronn LK. Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin-resistance?. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:324-330.
- 22.** Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:120-144.
- 23.** Soriano FX, Liesa M, Bach D, Chan DC, Palacín M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin 2. *Diabetes*. 2006;55:1783-1791.
- 24.** Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:42-61.
- 25.** Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, Ziltener JL, Luthi F, Dériaz O, Zorzano A, Gobelet C, Kralli A, Russell AP. Mitofusins 1/2 and ERRalpha expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *J Physiol*. 2005;15:349-358.
- 26.** Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial fitness and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia*. 2008;51:2155-2167.
- 27.** Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J, Schluchter BJ. Beta-cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:319-331.
- 28.** Brun T, Gauthier BR. A focus on the role of Pax4 in mature pancreatic islet beta-cell expansion and survival in health and disease. *J Mol Endocrinol*. 2008, 40:37-45.
- 29.** Ihmat NA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the metabolic memory: the new challenge of diabetes. *Diabetic Med* 2007; 24: 582- 586.
- 30.** Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 410 - 415.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.