

Factores patogénicos en la diabetes mellitus

Francisco Javier Martínez-Martín, Herminia Rodríguez-Rosas
y Pedro de-Pablos-Velasco

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica y lesiones multiorgánicas¹. Su etiología es extremadamente diversa, aunque casi siempre implica un déficit de la secreción de insulina, que frecuentemente se acompaña de resistencia insulínica¹.

La actual clasificación de la OMS² para la diabetes mellitus (DM) se basa en la etiopatogenia e incluye diversos tipos específicos de diabetes, además de las entidades más frecuentes (DM1 y DM2): enfermedades del páncreas exocrino (entre las que destaca, por su frecuencia, la pancreatitis crónica etílica), defectos genéticos de la función celular beta (incluida la forma MODY), defectos específicos de la acción de la insulina (como el leprechaunismo, etc.), diabetes asociada a endocrinopatías (como síndrome de Cushing, etc.), a tóxicos y fármacos (como la pentamida, etc.) y a síndromes genéticos diversos (como la ataxia de Friedreich, etc.).

La DM1 se considera una enfermedad autoinmunitaria (aunque hay formas idiopáticas en las que no es posible demostrar autoinmunidad) y presenta como

marcadores múltiples autoanticuerpos (antiinsulina y proinsulina, antitirofosfatasa IA2, anti-GAD, etc.)³. El número de autoanticuerpos detectables está en relación directa con la progresión de la enfermedad⁴. Es característica la insulinitis, con autoinmunidad tanto celular (mediada por linfocitos *T-killer* CD8⁺) como humoral (mediada por linfocitos T CD4⁺ y factores como interleucinas 1 y 6, interferón, complemento, NO, etc.)⁵. Se produce destrucción progresiva por apoptosis de las células beta, con manifestaciones clínicas cuando se ha perdido aproximadamente un 50 % de la masa total⁶; la enfermedad evoluciona hacia la pérdida total de los islotes y el déficit completo de insulina. La enfermedad se presenta habitualmente en la infancia o la adolescencia, pero hay formas tardías con inicio en la edad media de la vida (LADA)⁷.

La etiopatogenia de la DM1 implica la interacción de factores genéticos y ambientales⁸. Se han identificado al menos 17 loci genéticos relacionados con la DM1, pero el más importante es el IDDM1 que corresponde al cromosoma 6p21 y contiene los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA DQ-DR) clase II, implicados en la presentación de los antígenos a los receptores de los linfocitos T CD4⁺ (*helper*)⁹. Solamente se ha identificado un locus (IDDM2 en el cromosoma 11p5.5) relacionado con la DM1 pero independiente del complejo HLA¹⁰.

Correspondencia: Dr. F.J. Martínez-Martín.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n.
35010 Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.
Correo electrónico: dr.j.martinez@gmail.com

Recibido el 22-10-2007; aceptado para su publicación el 12-3-2008.

Los factores ambientales asociados con la incidencia de DM1 no se han identificado de forma fehaciente (con excepción de la rubéola congénita¹¹), aunque hay una larga lista de agentes causales putativos: múltiples virus, nitrosaminas, vacunaciones típicas de la infancia, proteínas de la leche de vaca, etc.¹². Se admite que hay un gradiente norte-sur (con prevalencia máxima en los países nórdicos), aunque hay muchas excepciones, como la isla de Cerdeña, con una de las máximas prevalencias mundiales¹³. Hay una tendencia hacia el aumento de la incidencia de DM1 en las últimas décadas en la mayoría de las naciones, aunque con grandes diferencias entre ellas, sin una clara explicación¹⁴. Aunque se investiga intensamente en este campo, nuestro conocimiento de los factores ambientales relacionados con la etiopatogenia de la DM1 es aún rudimentario.

En la DM2 también está implicada la interacción de factores genéticos y ambientales¹⁵. Se han identificado múltiples loci genéticos asociados a una incidencia aumentada de DM2, pero en general afectan a un número de individuos muy escaso. Sólo se conocen 3 loci que afectan a poblaciones amplias: PPARG, KCNJ11 y TCF7L2¹⁶. En las últimas décadas se está produciendo un incremento explosivo de la prevalencia de DM2¹⁷, lo que necesariamente debe obedecer a causas ambientales, puesto que es inviable que se produzcan cambios significativos en el genoma en tiempo tan breve. Este hecho no disminuye necesariamente la importancia de los factores genéticos: probablemente casi toda la población está sometida a factores ambientales diabetógenos, pero sólo los sujetos con susceptibilidad genética desarrollan la enfermedad¹⁵. En realidad, apenas conocemos los factores genéticos implicados en la etiología de la DM2. Los factores ambientales son, sin embargo, obvios. La mecanización de las tareas, el automóvil, etc., han liberado a gran parte de la humanidad de la necesidad de realizar esfuerzos físicos para subsistir o desplazarse. Por otra parte, la revolución agrícola e industrial, junto con el desarrollo de la industria alimenta-

ria multinacional, ha dado lugar a un enorme incremento de la disponibilidad de alimentos, junto con un abaratamiento notable de su coste. El resultado es que casi toda la población tiene acceso a una ingesta calórica muy superior a su gasto energético, lo que hasta tiempos recientes era cierto solamente para una minoría privilegiada. La combinación de sedentarismo y sobreingesta calórica propia de nuestro actual estilo de vida conduce a la obesidad, y particularmente a la obesidad central (intraabdominal y visceral) cuando se desborda la capacidad de almacenamiento de grasa en tejido subcutáneo¹⁸. La grasa central es metabólicamente activa, y produce múltiples mediadores (ácidos grasos libres, interleucinas, TNF α) que dan lugar a resistencia insulínica hepática y muscular, inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo, dislipemia, etc., y favorecen la trombosis y la arteriosclerosis¹⁹. Por otra parte, el exceso de grasa central inhibe la producción de adiponectina, hormona que favorece la sensibilidad insulínica e inhibe los mecanismos de inflamación vascular y aterogénesis²⁰. El resultado de estos procesos es el síndrome metabólico, que conduce tanto a la enfermedad cardiovascular como a la DM2²¹.

Casi todos los diabéticos tipo 2 presentan una marcada resistencia insulínica²², que es una condición necesaria pero no suficiente para la DM2. El páncreas sano es capaz de compensar la resistencia insulínica con un aumento de producción de insulina²³. Sin embargo, en una gran proporción de los sujetos sometidos a un aumento crónico de la demanda insulínica la secreción termina por fallar, por pérdida progresiva (no autoinmune) de la masa y la capacidad funcional de las células beta²⁴. En este proceso participan múltiples factores (lipotoxicidad, glucotoxicidad, depósito amiloideo, envejecimiento mitocondrial²⁵) y son sin duda importantes los condicionantes genéticos, pero también influyen factores ambientales, como el estrés intrauterino y el bajo peso al nacer²⁶. Múltiples estudios longitudinales demuestran que en la evolución hacia la DM2 la resistencia insulíni-

ca es una condición preexistente y fundamentalmente estable, mientras que la capacidad de secreción de insulina se va deteriorando progresivamente; la DM2 se manifiesta clínicamente cuando se ha perdido gran parte de la función celular beta^{27,28}. Los sujetos que son capaces de mantener a largo plazo una secreción compensatoria de insulina no evolucionan

hacia DM2, aunque presenten una resistencia insulínica tan severa como los que sí lo hacen²⁹. Desgraciadamente, no conocemos bien cuáles son los factores implicados en la preservación de la masa celular beta, pero la función de la incretina GLP-1 puede ser decisiva y ofrece interesantes posibilidades terapéuticas³⁰.

Bibliografía

1. American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S5-10.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
3. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328:750-4.
4. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest*. 2001;108:1247-52.
5. Imagawa A, Hanafusa T, Itoh N, Waguri M, Yamamoto K, Miyagawa J, et al. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycaemic control in patients with recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:574-8.
6. Mauricio D, Mandrup-Poulsen T. Apoptosis and the pathogenesis of IDDM: a question of life and death. *Diabetes*. 1998;47:1537-43.
7. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460-7.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9.
9. Jahromi MM, Eisenbarth GS. Genetic determinants of type 1 diabetes across populations. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1079:289-99.
10. Bennett ST, Todd JA. Human type 1A diabetes and the insulin gene: principles of mapping polygenes. *Annu Rev Genet*. 1996;30:343-70.
11. Forrest JM, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet*. 1971;2:332-4.
12. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107:S93-100.
13. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26.
14. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999;42:1395-403.
15. Grarup N, Andersen G. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:420-6.
16. Frayling TM. A new era in finding Type 2 diabetes genes—the unusual suspects. *Diabet Med*. 2007;24:696-701.
17. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
18. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-9.
19. Zhao YF, Chen C. Regulation of pancreatic beta-cell function by adipocytes. *Acta Physiologica Sinica (Sheng Li Xue Bao)*. 2007;29:247-52.
20. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-51.
21. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity*. 2006;14:S121-7.
22. Himsworth HP. The syndrome of diabetes and its causes. *Lancet*. 1949;1:465-73.
23. Kahn SE. Engineering a new beta-cell: a critical venture requiring special attention to constantly changing physiological needs. *Semin Cell Dev Biol*. 2004;15:359-70.
24. Ostgren CJ, Lindblad U, Rastam J, Melander A, Råstam L. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Glycaemic control, disease duration and beta-cell function in patients with type 2 diabetes in a Swedish community. *Diabet Med*. 2002;19:125-9.
25. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S9-15.
26. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994;37:150-4.
27. UKPDS Diabetes Study Group. UKPDS 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58.
28. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM*. 2003;96:281-8.
29. 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;104:787-94.
30. Brubaker PL, Drucker DJ. Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145:2653-9.