

PÉRDIDA DE LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Prof. Adj Ana Lía Nocito. JTP Médica Patóloga Susana Márquez. JTP Federico Calderone. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Metabolismo de la glucosa

La homeostasis de la glucosa está regulada por:

- Producción de glucosa por el hígado.
- Captación y utilización de la glucosa por los tejidos.
- Secreción de insulina por el páncreas.

El estímulo más importante para la síntesis y liberación de la insulina es el nivel de glucemia, especialmente si esto resulta del ingreso de glucosa por vía oral (por liberación de hormonas gastrointestinales que potencian la secreción de la hormona). Otros estímulos incluyen: aminoácidos, ácidos grasos, cuerpos cetónicos, estimulación vagal, entre otros). La elevación de la glucosa en sangre conlleva la captación de ésta por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas.

Tal captación está facilitada por proteínas transportadoras de la glucosa, denominadas GLUT. Existen diferentes formas de GLUT que varían según su distribución en los tejidos, su afinidad por la glucosa y su sensibilidad al estímulo de la insulina.

La GLUT 2 existe en los hepatocitos y células β del páncreas, **no depende de la insulina** y facilita el equilibrio rápido y constante de la glucosa dentro y fuera de la célula.

La captación de la glucosa por la GLUT 2 en el páncreas y la glucólisis por glucocinasa estimulan la liberación inmediata de insulina que pre-existe almacenada en los gránulos de las células β .

Cuando el estímulo persiste y se asocia a la estimulación colinérgica del sistema nervioso autónomo, se produce una respuesta tardía y prolongada que lleva a la síntesis de la hormona.

La GLUT 4 se halla en el músculo esquelético y en el adipocito, es el principal transportador **regulado por la insulina**, la cual induce su translocación desde el aparato de Golgi de la célula hacia la membrana plasmática, facilitando la captación celular de la glucosa y su ingreso por difusión facilitada.

La insulina, hormona anabólica, es necesaria para:

- Transportar glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares.
- Formar glucógeno en hígado y músculos esqueléticos (glucógeno-génesis).
- Convertir glucosa en triglicéridos.
- Sintetizar proteínas y ácidos nucleicos.

Su principal función metabólica es aumentar la velocidad del transporte de la glucosa hacia el interior de las células musculares estriadas y miocárdicas, fibroblastos y adipocitos, los que en conjunto representan 2/3 del peso corporal total.

Por ello, la insulina y otros factores de crecimiento inician la síntesis de DNA en determinadas células y estimulan su crecimiento y diferenciación.

La insulina se une a su receptor de la célula diana, lo que hace que el número, afinidad y función de éstos sean importantes para la regulación de la acción de la hormona. La unión de la insulina con el receptor produce un gran número de respuestas intracelulares: activación del DNA y de la síntesis de proteínas, activación de las vías anabólicas e inhibición de las catabólicas.

Los tejidos periféricos utilizan GLUT 4 para extraer la glucosa de la sangre y la GLUT 2 actúa como un conducto para las funciones hepática y pancreática en el circuito de retroalimentación entre glucosa e insulina.

La DIABETES Mellitus es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o de la acción de la insulina, o ambas. Estas deficiencias resultan en concentraciones elevadas de glucosa en sangre, siendo capaz de alterar no sólo el metabolismo de los Hidratos de Carbono, sino también el de las Proteínas y los

Lípidos. Si bien obedecen a mecanismos patogénicos diferentes, las complicaciones a largo plazo en vasos

This document is available on  **studocu**

sanguíneos, riñones, ojos y nervios, son similares y constituyen las causas más importantes de morbilidad y mortalidad por diabetes.

Clasificación de Diabetes Mellitus y otras categorías de regulación glucídica

- Diabetes Mellitus tipo 1 (insulino-dependiente, diabetes juvenil); representa el 5% al 10% de los diabéticos. Existe destrucción (autoinmune) de células β y posterior deficiencia absoluta de insulina. Existe también una forma idiopática poco frecuente.
- Diabetes Mellitus tipo 2 (no insulino-dependiente, diabetes del adulto); representa el 80-85% de la población diabética. En estos pacientes existe desde resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa, hasta un defecto secretor de la insulina con resistencia.
- Homeostasis de la Glucosa alterada. Es un estado metabólico intermedio entre normalidad y Diabetes, siendo así un factor de riesgo, no sólo para Diabetes sino para enfermedad cardiovascular.
- Diabetes Gestacional. Es aquella que aparece durante y como consecuencia del embarazo (no incluye a mujeres diabéticas que se embarazan).
- Otros tipos específicos. Diabetes causada por otras etiologías identificables: defectos genéticos en la función de la célula β (MODY) o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías (por exceso de hormonas hiperglucemiantes, que antagonizan el efecto de la insulina), fármacos, infecciones, otros.

Patogenia de la diabetes tipo 1

Esta forma de diabetes se debe a una carencia intensa y absoluta de insulina (INSULINOPENIA ABSOLUTA), causada por la reducción de masa de células β . Suele desarrollarse durante la infancia y se hace evidente y grave durante la pubertad.

PÉRDIDA DE LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Prof.Adj Ana Lía Nocito. JTP Médica Patóloga Susana Márquez. JTP Federico Calderone. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Metabolismo de la glucosa

La homeostasis de la glucosa está regulada por:

- Producción de glucosa por el hígado.
- Captación y utilización de la glucosa por los tejidos.
- Secreción de insulina por el páncreas.

El estímulo más importante para la síntesis y liberación de la insulina es el nivel de glucemia, especialmente si esto resulta del ingreso de glucosa por vía oral (por liberación de hormonas gastrointestinales que potencian la secreción de la hormona). Otros estímulos incluyen: aminoácidos, ácidos grasos, cuerpos cetónicos, estimulación vagal, entre otros). La elevación de la glucosa en sangre conlleva la captación de ésta por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas.

Tal captación está facilitada por proteínas transportadoras de la glucosa, denominadas GLUT. Existen diferentes formas de GLUT que varían según su distribución en los tejidos, su afinidad por la glucosa y su sensibilidad al estímulo de la insulina.

La GLUT 2 existe en los hepatocitos y células β del páncreas, **no depende de la insulina** y facilita el equilibrio rápido y constante de la glucosa dentro y fuera de la célula.

La captación de la glucosa por la GLUT 2 en el páncreas y la glucólisis por glucocinasa estimulan la liberación inmediata de insulina que pre-existe almacenada en los gránulos de las células β .

Cuando el estímulo persiste y se asocia a la estimulación colinérgica del sistema nervioso autónomo, se produce una respuesta tardía y prolongada que lleva a la síntesis de la hormona.

La GLUT 4 se halla en el músculo esquelético y en el adipocito, es el principal transportador **regulado por la insulina**, la cual induce su translocación desde el aparato de Golgi de la célula hacia la membrana plasmática, facilitando la captación celular de la glucosa y su ingreso por

difusión facilitada.

La insulina, hormona anabólica, es necesaria para:

- Transportar glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares.
- Formar glucógeno en hígado y músculos esqueléticos (glucógeno-génesis).
- Convertir glucosa en triglicéridos.
- Sintetizar proteínas y ácidos nucleicos.

Su principal función metabólica es aumentar la velocidad del transporte de la glucosa hacia el interior de las células musculares estriadas y miocárdicas, fibroblastos y adipocitos, los que en conjunto representan 2/3 del peso corporal total.

Por ello, la insulina y otros factores de crecimiento inician la síntesis de DNA en determinadas células y estimulan su crecimiento y diferenciación.

La insulina se une a su receptor de la célula diana, lo que hace que el número, afinidad y función de éstos sean importantes para la regulación de la acción de la hormona. La unión de la insulina con el receptor produce un gran número de respuestas intracelulares: activación del DNA y de la síntesis de proteínas, activación de las vías anabólicas e inhibición de las catabólicas.

Los tejidos periféricos utilizan GLUT 4 para extraer la glucosa de la sangre y la GLUT 2 actúa como un conducto para las funciones hepática y pancreática en el circuito de retroalimentación entre glucosa e insulina.

La DIABETES Mellitus es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o de la acción de la insulina, o ambas. Estas deficiencias resultan en concentraciones elevadas de glucosa en sangre, siendo capaz de alterar no sólo el metabolismo de los Hidratos de Carbono, sino también el de las Proteínas y los Lípidos. Si bien obedecen a mecanismos patogénicos diferentes, las complicaciones a largo plazo en vasos

sanguíneos, riñones, ojos y nervios, son similares y constituyen las causas más importantes de morbilidad y mortalidad por diabetes.

Clasificación de Diabetes Mellitus y otras categorías de regulación glucídica

- Diabetes Mellitus tipo 1 (insulino-dependiente, diabetes juvenil); representa el 5% al 10% de los diabéticos. Existe destrucción (autoinmune) de células β y posterior deficiencia absoluta de insulina. Existe también una forma idiopática poco frecuente.
- Diabetes Mellitus tipo 2 (no insulino-dependiente, diabetes del adulto); representa el 80-85% de la población diabética. En estos pacientes existe desde resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa, hasta un defecto secretor de la insulina con resistencia.
- Homeostasis de la Glucosa alterada. Es un estado metabólico intermedio entre normalidad y Diabetes, siendo así un factor de riesgo, no sólo para Diabetes sino para enfermedad cardiovascular.
- Diabetes Gestacional. Es aquella que aparece durante y como consecuencia del embarazo (no incluye a mujeres diabéticas que se embarazan).
- Otros tipos específicos. Diabetes causada por otras etiologías identificables: defectos genéticos en la función de la célula β (MODY) o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías (por exceso de hormonas hiperglucemiantes, que antagonizan el efecto de la insulina), fármacos, infecciones, otros.

Patogenia de la diabetes tipo 1

Esta forma de diabetes se debe a una carencia intensa y absoluta de insulina (INSULINOPENIA ABSOLUTA), causada por la reducción de masa de células β . Suele desarrollarse durante la infancia y se hace evidente y grave durante la pubertad.

La destrucción de las células de los islotes se debe a tres mecanismos interrelacionados:

- Susceptibilidad genética: Uno de los genes asociados a la diabetes tipo 1 se encuentra en la región que codifica a los antígenos de clase II del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) en el cromosoma 6 p 21 (HLA-D).
- Reacción autoinmunitaria: Respaldan la importancia del mecanismo autoinmunitario la presencia de infiltrado inflamatorio rico en linfocitos predominantemente T CD8 con variable cantidad de células CD4 y de macrófagos en los islotes del páncreas, así como la detección de autoanticuerpos (los que pueden ser detectados años antes de que se desarrolle la enfermedad).
- Factores ambientales: Dentro de los cuales las infecciones virales merecen una especial consideración (por reacciones cruzadas, efecto citopático directo o infección persistente)

Patogenia de la diabetes tipo 2

Hay dos defectos metabólicos que merecen ser mencionados:

- a) alteración de la secreción de insulina por las células β , y
 - b) resistencia a la insulina
-
- a) En realidad, la respuesta inicial obedece a una alteración de la respuesta de las células β a la hiperglucemia más que a un déficit en la síntesis de la hormona. Este déficit aparece tardíamente, adquiere moderada intensidad y se debe a la lesión irreversible de las células pancreáticas. La hiperglucemia crónica podría agotar la capacidad de las células β para la secreción de insulina debido a su estimulación persistente. La causa de que la insulina se haga relativamente insuficiente es desconocida, se postulan defectos en la composición química donde se secreta más pro-hormona (que hormona biológicamente activa), defectos en los receptores GLUT 2 o la glucocinasa en las células β que permiten la entrada y la glucólisis respectivamente, siendo necesarios para que se libere insulina de forma adecuada.
 - b) Existe una disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos, que constituye un factor importante en el desarrollo de la enfermedad. La resistencia a la insulina

es un fenómeno complejo que no se limita a la diabetes. Tanto en la obesidad como en el

embarazo, puede observarse disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos blancos y es posible demostrar una elevación de la glucemia que compensa esta resistencia.

No se conocen las razones moleculares de la resistencia a la insulina. Podría existir disminución del número de receptores de la hormona o de su afinidad y, lo que es más importante, una alteración de la señalización postreceptor de la insulina. Hay que recordar que la unión de la insulina a su receptor provoca la translocación de las GLUT hacia la membrana celular, que facilita la captación celular de glucosa. Pareciera que, tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2, existiría una disminución de la síntesis y translocación de las GLUT en las células musculares y adiposas. El aumento de la resistencia periférica a la hormona genera como consecuencia: HIPERINSULINISMO. Las células β se hallan indemnes pero, con el tiempo, se produce un fallo de secreción (como se indicó anteriormente) por lo que el nivel de insulina no logra compensar la resistencia y se desarrolla diabetes con INSULINOPENIA RELATIVA.

En síntesis, la resistencia a la insulina produce una incapacidad para que la insulina circulante dirija en forma adecuada la distribución de la glucosa. Ello genera hiperglucemia persistente y por ende, estimulación prolongada de las células β del páncreas.

La amilina es un péptido complejo, sintetizado por las células β que se almacena junto a la insulina y se secreta con ella en respuesta a la ingestión de alimentos. En los diabéticos tipo 2, la amilina tiende a acumularse en los espacios sinusoidales fuera de las células β , en contacto con las membranas celulares y adquiere los caracteres tintoriales de la sustancia amiloide.

En resumen, la diabetes tipo 2 es un trastorno complejo y multifactorial en el que existen tanto una alteración de la liberación con déficit relativo de insulina como una resistencia a ella en órganos efectores. La resistencia a la insulina asociada a obesidad, produce stress excesivo para las células β , que pueden ser incapaces de enfrentar las necesidades para mantener un estado de hiperinsulinismo. Los factores genéticos están implicados, pero se ignora de qué forma.

Patogenia de las complicaciones

Las complicaciones de la Diabetes Mellitus se pueden clasificar en agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infecciones y neuropatías agudas) y en crónicas (vasculopatía - macro y microangiopatía-, nefropatía, neuropatía crónica, oftalmopatía y otras, así como las derivadas del tratamiento (hipoglucemia). Es importante destacar que son las complicaciones vasculares las de mayor morbi-mortalidad.

Las complicaciones crónicas son consecuencia de las alteraciones metabólicas, principalmente de la hiperglucemia. Esto explica por qué el tratamiento se basa en mantener la cifras de glicemia en el rango normal (o, de no ser posible, lo más cercanas al mismo). La glucosa se une químicamente al grupo amino de las proteínas sin intervención de las enzimas, proceso denominado **glucosilación no enzimática de las proteínas**.

La presencia de proteínas glicosiladas fue reconocida recién en 1968 por Rahbar, y en 1976 Koenig enfatizó la relación entre los controles de glucemia y la cantidad de hemoglobina (Hb) glicosilada. Desde entonces, se ha demostrado que muchas proteínas corporales pueden glicosilarse: Hb, albúmina, lipoproteínas, mielina, tubulina, proteínas del cristalino y proteínas de la matriz extracelular (colágeno). La hiperglucemia favorece la glicosilación reversible de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos con la incorporación de la glucosa a los grupos amino, formando bases a un ritmo proporcional a la concentración de la glucosa en el suero. Un reordenamiento químico adicional forma componentes más estables pero igualmente reversibles de glicosilación precoz.

Sucedan luego composiciones químicas complejas que originan componentes **irreversibles** denominados **AGE** (Advanced Glycosylation End products). Esta alteración es permanente y progresiva. Los AGE se forman a partir de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Es importante mencionar que en el colágeno, los AGE inducen enlaces cruzados entre polipéptidos de la misma molécula, los cuales también atrapan proteínas plasmáticas o intersticiales no

glicosiladas, por ejemplo lipoproteínas de baja densidad (LDL). Ello ocurre en la membrana basal de

This document is available on  **studocu**

los vasos de gran calibre, factor que facilita el depósito de colesterol en la íntima y la consiguiente aceleración de la aterogénesis: cúmulos lipídicos.

Las proteínas que establecen enlaces cruzados con los AGE resisten la digestión proteolítica, lo que permite la acumulación de sustancias. En los capilares, las proteínas plasmáticas –como la albúmina- se unen a la membrana basal glicosilada, contribuyendo al aumento de espesor de la pared capilar: cúmulos hialinos.

Los AGE estimulan la oxidación de lípidos favoreciendo la injuria tisular e inactivan el óxido nítrico que redundaría en una relajación vascular defectuosa. Los AGE fueron detectados en la íntima engrosada de los vasos, en los glomérulos y en el colágeno de la piel.

Muchas células expresan receptores para AGE: **macrófagos** con AGE unidos a sus receptores, elaboran factores de crecimiento y citocinas que pueden atraer otros macrófagos. **Células endoteliales**, las cuales aumentan la secreción de factores tisulares, aumentan la permeabilidad vascular y reducen la trombomodulina, favoreciendo la coagulación. También incrementan la expresión de moléculas de adhesión celular, lo que potencia la adherencia de monocitos. Aumenta además la secreción de endotelina que contribuye a vasoconstricción. **Linfocitos T**, que producen mayor cantidad de interferón gamma y ligandos de adhesión. **Fibroblastos**, que aumentan la síntesis de factores de crecimiento. **Células musculares lisas**, que incrementan su proliferación. **Células mesangiales de los glomérulos renales**, que sintetizan mayor cantidad de matriz, e inducen mayor formación de factores de crecimiento derivados de plaquetas. **Monocitos**, estimulados a migrar.

En algunos tejidos que no necesitan insulina para el transporte de la glucosa (nervios, cristalino), la hiperglucemia induce un aumento de la glucosa intracelular que es metabolizada por la aldosa-reductasa a sorbitol, un poliol y finalmente a fructuosa, ésta constituye la llamada **vía de los poliols**. Los niveles aumentados de depósitos de sorbitol y fructuosa incrementan la osmolaridad intracelular, la entrada de agua y, como consecuencia, la lesión celular osmótica. En el cristalino, el agua absorbida provoca tumefacción y opacificación (cataratas). En las células de Schwann se alteran las bombas iónicas, se lesionan, con la consiguiente neuropatía.

De las alteraciones mencionadas surgen las diferentes lesiones que complican habitualmente a la diabetes. Nos referimos particularmente a las complicaciones CRONICAS de diabetes.

VASCULOPATÍA DIABÉTICA. Están afectadas arterias de mediano y gran calibre (macroangiopatía) y arteriolas precapilares, capilares y vénulas poscapilares (microangiopatía).

- Macroangiopatía. La aorta y grandes arterias sufren una forma de aterosclerosis acelerada, cuya patogenia es multifactorial.
Uno de los factores es la hiperlipemia y la hipercolesterolemia crónicas, productores de gran cantidad de superóxidos y otros radicales libres, que desactivan al óxido nítrico, el cual actúa como principal factor de relajación vascular.
Además, los radicales libres –generados por macrófagos y células endoteliales- oxidan las LDL. Las LDL oxidadas son fácilmente ingeridas por macrófagos y forman las denominadas células espumosas. Las LDL oxidadas:
 - Atraen monocitos circulantes y favorecen su adhesión;
 - Inhiben la motilidad de los macrófagos y estimulan la liberación de factores de crecimiento y citocinas;
 - Son tóxicas para las células endoteliales y células musculares lisas, y
 - Activan la formación de anticuerpos contra las mismas.

Otro factor predisponente para la macroangiopatía parece ser la alteración de las lipoproteínas excesivamente glicosiladas por vía no enzimática, lo cual favorecería su depósito en los tejidos. En la diabetes tipo 2, las HDL –consideradas moléculas protectoras- no alcanzan niveles adecuados porque son más fácilmente reconocidas por sus receptores hepáticos y degradadas con mayor facilidad. Las LDL glicosiladas aumentan su vida media, su captación hepática disminuye y aumenta su reconocimiento periférico. Otro factor a mencionar es una mayor adherencia de las plaquetas a las paredes vasculares, quizá por

aumento de la síntesis de tromboxano con reducción de las prostaciclinas.

- Microangiopatía. Responde al aumento difuso del grosor de las membranas basales. Son más ostensibles los daños a nivel de piel, músculo esquelético, retina, glomérulos y médula renal, nervios periféricos y placenta. El aumento de grosor obedece a la formación de colágeno tipo IV en las membranas basales, alteración que las torna más permeables al pasaje de proteínas plasmáticas.

La incidencia de hipertensión tiende a ser más alta en pacientes diabéticos por la arteriolosclerosis hialina. Esta lesión vascular se asocia a la hipertensión independientemente de la diabetes, pero se intensifica en ella. Obedece al depósito de material hialino en la pared arteriolar, que resulta de la acumulación de proteínas plasmáticas filtradas por lesión endotelial, las cuales forman enlace cruzados covalentes con los AGE; este engrosamiento de la pared reduce la luz vascular.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en nuestro medio, debido al engrosamiento de las membranas basales, al aumento de la permeabilidad y a la formación de microaneurismas. El daño más precoz parece ser la pérdida de pericitos capilares, que contribuyen al control del flujo sanguíneo.

NEUROPATIA DIABETICA (Periférica y Autonómica). El patrón más frecuente de lesión es la neuropatía periférica crónica con desmielinización segmentaria, de carácter simétrico, tanto sensitiva como motora, de localización distal (Polineuropatía Simétrica Distal Bilateral). Existe pérdida relativa de fibras mielínicas y amielínicas, engrosamiento hialino de las arteriolas endoneurales (vasa nervorum) y multiplicación concéntrica de la membrana basal; esta lesión se hace evidente con la mayor duración de la enfermedad. La neuropatía autonómica explica diversas alteraciones como la vejiga neurogénica, impotencia, gastroparesia, constipación y diarreas, taquicardia, hipotensión ortostática (por fracaso en baro) y el Infarto de Miocardio “silente”. Es menos frecuente que la neuropatía periférica.

NEFROPATÍA DIABÉTICA. En diabéticos de larga evolución y que no logran un adecuado control metabólico, se desarrolla lesión renal, que puede conducir a la Insuficiencia Renal Crónica. Esta complicación crónica incluye lesión glomerular (glomeruloesclerosis) y arterioloesclerosis hialina de arteriolas glomerulares (aférentes y eferentes), que provocan en el paciente: albuminuria, elevación de la TA, hasta llegar a la irreversibilidad en etapas evolutivas avanzadas (insuficiencia renal crónica terminal).

OFTALMOPATIA DIABETICA. Como se mencionó con anterioridad, se produce opacificación del cristalino (cataratas) por alteración de la vía de los polioles. Sin embargo, se destaca la retinopatía, que constituye una importante causa de ceguera. Los capilares y arteriolas retinianos sufren engrosamiento de sus membranas basales, se producen microaneurismas, hemorragias y finalmente neovascularización que culmina con fibrosis y el desprendimiento de retina, que provoca ceguera.

La destrucción de las células de los islotes se debe a tres mecanismos interrelacionados:

- Susceptibilidad genética: Uno de los genes asociados a la diabetes tipo 1 se encuentra en la región que codifica a los antígenos de clase II del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) en el cromosoma 6 p 21 (HLA-D).
- Reacción autoinmunitaria: Respaldan la importancia del mecanismo autoinmunitario la presencia de infiltrado inflamatorio rico en linfocitos predominantemente T CD8 con variable cantidad de células CD4 y de macrófagos en los islotes del páncreas, así como la detección de autoanticuerpos (los que pueden ser detectados años antes de que se desarrolle la enfermedad).
- Factores ambientales: Dentro de los cuales las infecciones virales merecen una especial consideración (por reacciones cruzadas, efecto citopático directo o infección persistente)

Patogenia de la diabetes tipo 2

Hay dos defectos metabólicos que merecen ser mencionados:

- c) alteración de la secreción de insulina por las células β , y
 - d) resistencia a la insulina
- c) En realidad, la respuesta inicial obedece a una alteración de la respuesta de las células β a la hiperglucemia más que a un déficit en la síntesis de la hormona. Este déficit aparece tardíamente, adquiere moderada intensidad y se debe a la lesión irreversible de las células pancreáticas. La hiperglucemia crónica podría agotar la capacidad de las células β para la secreción de insulina debido a su estimulación persistente. La causa de que la insulina se haga relativamente insuficiente es desconocida, se postulan defectos en la composición química donde se secreta más pro-hormona (que hormona biológicamente activa), defectos en los receptores GLUT 2 o la glucocinasa en las células β que permiten la entrada y la glucólisis respectivamente, siendo necesarios para que se libere insulina de forma adecuada.
- d) Existe una disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos, que constituye un factor importante en el desarrollo de la enfermedad. La resistencia a la insulina es un fenómeno complejo que no se limita a la diabetes. Tanto en la obesidad como en el

embarazo, puede observarse disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos blancos y es posible demostrar una elevación de la glucemia que compensa esta resistencia.

No se conocen las razones moleculares de la resistencia a la insulina. Podría existir disminución del número de receptores de la hormona o de su afinidad y, lo que es más importante, una alteración de la señalización postreceptor de la insulina. Hay que recordar que la unión de la insulina a su receptor provoca la translocación de las GLUT hacia la membrana celular, que facilita la captación celular de glucosa. Pareciera que, tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2, existiría una disminución de la síntesis y translocación de las GLUT en las células musculares y adiposas. El aumento de la resistencia periférica a la hormona genera como consecuencia: HIPERINSULINISMO. Las células β se hallan indemnes pero, con el tiempo, se produce un fallo de secreción (como se indicó anteriormente) por lo que el nivel de insulina no logra compensar la resistencia y se desarrolla diabetes con INSULINOPENIA RELATIVA.

En síntesis, la resistencia a la insulina produce una incapacidad para que la insulina circulante dirija en forma adecuada la distribución de la glucosa. Ello genera hiperglucemia persistente y por ende, estimulación prolongada de las células β del páncreas.

La amilina es un péptido complejo, sintetizado por las células β que se almacena junto a la insulina y se secreta con ella en respuesta a la ingestión de alimentos. En los diabéticos tipo 2, la amilina tiende a acumularse en los espacios sinusoidales fuera de las células β , en contacto con las membranas celulares y adquiere los caracteres tintoriales de la sustancia amiloide.

En resumen, la diabetes tipo 2 es un trastorno complejo y multifactorial en el que existen tanto una alteración de la liberación con déficit relativo de insulina como una resistencia a ella en órganos efectores. La resistencia a la insulina asociada a obesidad, produce stress excesivo para las células β , que pueden ser incapaces de enfrentar las necesidades para mantener un estado de hiperinsulinismo. Los factores genéticos están implicados, pero se ignora de qué forma.

Patogenia de las complicaciones

Las complicaciones de la Diabetes Mellitus se pueden clasificar en agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infecciones y neuropatías agudas) y en crónicas (vasculopatía - macro y microangiopatía-, nefropatía, neuropatía crónica, oftalmopatía y otras, así como las derivadas del tratamiento (hipoglucemia). Es importante destacar que son las complicaciones vasculares las de mayor morbi-mortalidad.

Las complicaciones crónicas son consecuencia de las alteraciones metabólicas, principalmente de la hiperglucemia. Esto explica por qué el tratamiento se basa en mantener la cifras de glicemia en el rango normal (o, de no ser posible, lo más cercanas al mismo). La glucosa se une químicamente al grupo amino de las proteínas sin intervención de las enzimas, proceso denominado **glucosilación no enzimática de las proteínas**.

La presencia de proteínas glicosiladas fue reconocida recién en 1968 por Rahbar, y en 1976 Koenig enfatizó la relación entre los controles de glucemia y la cantidad de hemoglobina (Hb) glicosilada. Desde entonces, se ha demostrado que muchas proteínas corporales pueden glicosilarse: Hb, albúmina, lipoproteínas, mielina, tubulina, proteínas del cristalino y proteínas de la matriz extracelular (colágeno). La hiperglucemia favorece la glicosilación reversible de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos con la incorporación de la glucosa a los grupos amino, formando bases a un ritmo proporcional a la concentración de la glucosa en el suero. Un reordenamiento químico adicional forma componentes más estables pero igualmente reversibles de glicosilación precoz.

Sucedan luego composiciones químicas complejas que originan componentes **irreversibles** denominados **AGE** (Advanced Glycosylation End products). Esta alteración es permanente y progresiva. Los AGE se forman a partir de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Es importante mencionar que en el colágeno, los AGE inducen enlaces cruzados entre polipéptidos de la misma molécula, los cuales también atrapan proteínas plasmáticas o intersticiales no

glicosiladas, por ejemplo lipoproteínas de baja densidad (LDL). Ello ocurre en la membrana basal de

This document is available on  **studocu**

los vasos de gran calibre, factor que facilita el depósito de colesterol en la íntima y la consiguiente aceleración de la aterogénesis: cúmulos lipídicos.

Las proteínas que establecen enlaces cruzados con los AGE resisten la digestión proteolítica, lo que permite la acumulación de sustancias. En los capilares, las proteínas plasmáticas –como la albúmina- se unen a la membrana basal glicosilada, contribuyendo al aumento de espesor de la pared capilar: cúmulos hialinos.

Los AGE estimulan la oxidación de lípidos favoreciendo la injuria tisular e inactivan el óxido nítrico que redundaría en una relajación vascular defectuosa. Los AGE fueron detectados en la íntima engrosada de los vasos, en los glomérulos y en el colágeno de la piel.

Muchas células expresan receptores para AGE: **macrófagos** con AGE unidos a sus receptores, elaboran factores de crecimiento y citocinas que pueden atraer otros macrófagos. **Células endoteliales**, las cuales aumentan la secreción de factores tisulares, aumentan la permeabilidad vascular y reducen la trombomodulina, favoreciendo la coagulación. También incrementan la expresión de moléculas de adhesión celular, lo que potencia la adherencia de monocitos. Aumenta además la secreción de endotelina que contribuye a vasoconstricción. **Linfocitos T**, que producen mayor cantidad de interferón gamma y ligandos de adhesión. **Fibroblastos**, que aumentan la síntesis de factores de crecimiento. **Células musculares lisas**, que incrementan su proliferación. **Células mesangiales de los glomérulos renales**, que sintetizan mayor cantidad de matriz, e inducen mayor formación de factores de crecimiento derivados de plaquetas. **Monocitos**, estimulados a migrar.

En algunos tejidos que no necesitan insulina para el transporte de la glucosa (nervios, cristalino), la hiperglucemia induce un aumento de la glucosa intracelular que es metabolizada por la aldosa-reductasa a sorbitol, un poliol y finalmente a fructuosa, ésta constituye la llamada **vía de los poliols**. Los niveles aumentados de depósitos de sorbitol y fructuosa incrementan la osmolaridad intracelular, la entrada de agua y, como consecuencia, la lesión celular osmótica. En el cristalino, el agua absorbida provoca tumefacción y opacificación (cataratas). En las células de Schwann se alteran las bombas iónicas, se lesionan, con la consiguiente neuropatía.

De las alteraciones mencionadas surgen las diferentes lesiones que complican habitualmente a la diabetes. Nos referimos particularmente a las complicaciones CRONICAS de diabetes.

VASCULOPATÍA DIABÉTICA. Están afectadas arterias de mediano y gran calibre (macroangiopatía) y arteriolas precapilares, capilares y vénulas poscapilares (microangiopatía).

- Macroangiopatía. La aorta y grandes arterias sufren una forma de aterosclerosis acelerada, cuya patogenia es multifactorial.
Uno de los factores es la hiperlipemia y la hipercolesterolemia crónicas, productores de gran cantidad de superóxidos y otros radicales libres, que desactivan al óxido nítrico, el cual actúa como principal factor de relajación vascular.
Además, los radicales libres –generados por macrófagos y células endoteliales- oxidan las LDL. Las LDL oxidadas son fácilmente ingeridas por macrófagos y forman las denominadas células espumosas. Las LDL oxidadas:
 - Atraen monocitos circulantes y favorecen su adhesión;
 - Inhiben la motilidad de los macrófagos y estimulan la liberación de factores de crecimiento y citocinas;
 - Son tóxicas para las células endoteliales y células musculares lisas, y
 - Activan la formación de anticuerpos contra las mismas.

Otro factor predisponente para la macroangiopatía parece ser la alteración de las lipoproteínas excesivamente glicosiladas por vía no enzimática, lo cual favorecería su depósito en los tejidos. En la diabetes tipo 2, las HDL –consideradas moléculas protectoras- no alcanzan niveles adecuados porque son más fácilmente reconocidas por sus receptores hepáticos y degradadas con mayor facilidad. Las LDL glicosiladas aumentan su vida media, su captación hepática disminuye y aumenta su reconocimiento periférico. Otro factor a mencionar es una mayor adherencia de las plaquetas a las paredes vasculares, quizá por

aumento de la síntesis de tromboxano con reducción de las prostaciclinas.

- Microangiopatía. Responde al aumento difuso del grosor de las membranas basales. Son más ostensibles los daños a nivel de piel, músculo esquelético, retina, glomérulos y médula renal, nervios periféricos y placenta. El aumento de grosor obedece a la formación de colágeno tipo IV en las membranas basales, alteración que las torna más permeables al pasaje de proteínas plasmáticas.

La incidencia de hipertensión tiende a ser más alta en pacientes diabéticos por la arteriosclerosis hialina. Esta lesión vascular se asocia a la hipertensión independientemente de la diabetes, pero se intensifica en ella. Obedece al depósito de material hialino en la pared arteriolar, que resulta de la acumulación de proteínas plasmáticas filtradas por lesión endotelial, las cuales forman enlace cruzados covalentes con los AGE; este engrosamiento de la pared reduce la luz vascular.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en nuestro medio, debido al engrosamiento de las membranas basales, al aumento de la permeabilidad y a la formación de microaneurismas. El daño más precoz parece ser la pérdida de pericitos capilares, que contribuyen al control del flujo sanguíneo.

NEUROPATÍA DIABÉTICA (Periférica y Autonómica). El patrón más frecuente de lesión es la neuropatía periférica crónica con desmielinización segmentaria, de carácter simétrico, tanto sensitiva como motora, de localización distal (Polineuropatía Simétrica Distal Bilateral). Existe pérdida relativa de fibras mielínicas y amielínicas, engrosamiento hialino de las arteriolas endoneurales (vasa nervorum) y multiplicación concéntrica de la membrana basal; esta lesión se hace evidente con la mayor duración de la enfermedad. La neuropatía autonómica explica diversas alteraciones como la vejiga neurogénica, impotencia, gastroparesia, constipación y diarreas, taquicardia, hipotensión ortostática (por fracaso en baro) y el Infarto de Miocardio “silente”. Es menos frecuente que la neuropatía periférica.

NEFROPATÍA DIABÉTICA. En diabéticos de larga evolución y que no logran un adecuado control metabólico, se desarrolla lesión renal, que puede conducir a la Insuficiencia Renal Crónica. Esta complicación crónica incluye lesión glomerular (glomeruloesclerosis) y arterioloesclerosis hialina de arteriolas glomerulares (aférentes y eférentes), que provocan en el paciente: albuminuria, elevación de la TA, hasta llegar a la irreversibilidad en etapas evolutivas avanzadas (insuficiencia renal crónica terminal).

OFTALMOPATIA DIABÉTICA. Como se mencionó con anterioridad, se produce opacificación del cristalino (cataratas) por alteración de la vía de los polioles. Sin embargo, se destaca la retinopatía, que constituye una importante causa de ceguera. Los capilares y arteriolas retinianos sufren engrosamiento de sus membranas basales, se producen microaneurismas, hemorragias y finalmente neovascularización que culmina con fibrosis y el desprendimiento de retina, que provoca ceguera.

