

# Diabetes: breve historia de una conspiración

Sara Artola Menéndez

Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Recogemos aquí un pequeño resumen de la conferencia de clausura del congreso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de Lisboa a cargo de Ele Ferrannini.

Ferrannini define la diabetes como «un inferno dantesco» y se pregunta: «¿Quién es el Lucifer?». Existe un duelo entre la resistencia a la insulina (RI) y la función de la célula beta. Los puntos de RI afectan a múltiples tejidos: músculo estriado y adiposo, hígado, miocardio, músculo liso y endotelio.

- La sensibilidad a la insulina disminuye a medida que progresa la alteración de los hidratos de carbono desde la normoglucemia, glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa a la diabetes mellitus (DM) tipo 2<sup>1</sup>. La RI se acompaña de elevación de los ácidos grasos libres, que se oxidan cerrando así el ciclo de Randle. Describe asimismo una asociación lineal entre la producción de glucosa y la glucemia plasmática en ayunas<sup>2</sup>. Parte de los ácidos grasos libres en exceso son captados por el hígado, reesterificados e incorporados en lipoproteínas, lo que describe la denominada dislipidemia diabética<sup>3</sup>. Como ejemplo de la afectación miocárdica, e independientemente de que exista o no afectación coronaria, Ferrannini presentó imágenes que muestran la afectación del miocardio por la RI. La RI interfiere con la captación de glucosa por el miocardio, el músculo esquelético y la función endotelial<sup>4</sup>. La compensación a la RI se hace a través de la hipersecreción de insulina. El hiperinsulinismo aumenta la reabsorción de ácido úrico y sodio, y desarrolla la hipertensión arterial. En resumen, la presencia de RI en todos los tejidos es responsable de muchas alteraciones
- La célula beta: se ha definido como una cadena de neuronas<sup>5</sup>. La función de la célula beta *in vivo* se mide a través del *clamp* euglucémico hiperinsulinémico. Los obesos, comparados con los delgados, tienen una respuesta exagerada a la insulina. Los diabéticos tienen una baja respuesta a la insulina<sup>6</sup>. La concentración de insulina regula la secreción de glucosa. En la DM la relación se aplana<sup>7</sup>.

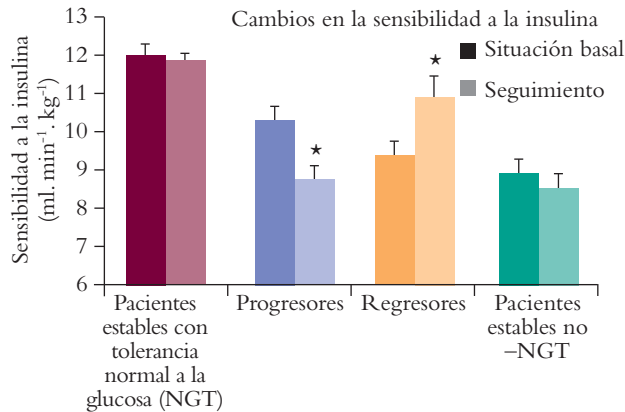
En definitiva, los conspiradores son la RI y la disfunción beta. Pero: «¿Quién inicia el problema?». La célula beta está genéticamente determinada, mientras que la RI está más influida por el ambiente. En el estudio RISC<sup>8</sup> se evaluó una cohorte de 1.048 sujetos, no diabéticos, normotensos, hombres y mujeres de 30-60 años, a los que se les determinó la sensibilidad a la insulina por la técnica del *clamp* y la función de la célula beta a través de un modelo matemático a partir del test de tolerancia oral a la glucosa al inicio y a los tres años. El 77% de los participantes tenía tolerancia normal a la glucosa (NGT) y el 5% era intolerante a la glucosa. Tanto al inicio del estudio y seguimiento, la tolerancia a la glucosa empeoró en el 13% (progresores) y mejoró en un 6% (regresores). El fenotipo metabólico de los tres últimos grupos fue similar (mayor prevalencia de diabetes familiar, la edad avanzada, el aumento de la cintura y la cadera, el aumento de la glucosa en ayunas y a las 2 horas, el incremento de la insulina en ayunas y a las 2 horas, menor sensibilidad a la insulina y la reducción de beta sensibilidad de las células a la glucosa con aumento de la secreción de insulina absoluta). Durante el seguimiento, la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta se mantuvieron sin cambios en el estable y en el estable no NGT, se agravó en los progresores y mejoró en los regresores (figura 1).

En la historia de la DM la alteración entre la RI y la célula beta ya existe en los estados prediabéticos desde la infancia/adolescencia, aunque no se desarrolle la DM hasta pasados los 50 años.

En la segunda parte de la charla Ferrannini habló sobre el metabolismo y el cerebro.

- De los metabolitos asociados a la intolerancia a la glucosa, el más importante es el alfa-hidroxiacetato ( $\alpha$ HB)<sup>9</sup>. Hay estudios que demuestran que después de la cirugía bariátrica se duplica la sensibilidad a la insulina, y esto se correlacionó con el descenso de  $\alpha$ HB. El estudio Botnia (figura 2) buscaba analizar las asociaciones de diferentes factores y la RI y la incidencia de disglucemia/diabetes. De todos ellos: sexo, antecedentes familiares de diabetes, edad, índice de masa corporal, glucemia basal,  $\alpha$ HB y L-GPC. Los dos últimos

**Figura 1:** Estudio Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease (RISC). Determinantes en la intolerancia a la glucosa en la población no diabética



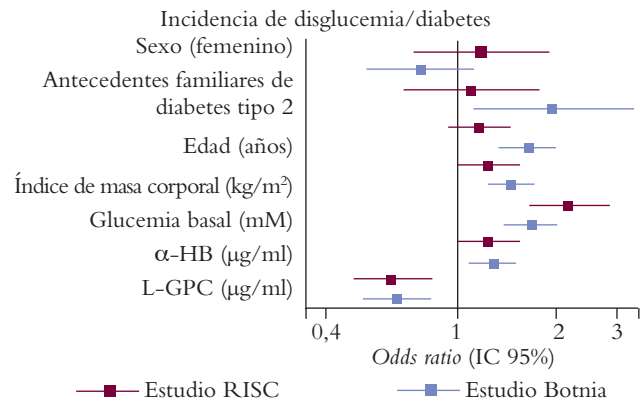
Ferrannini E, et al. Diabetologia 2011; 54:1707-16.

fueron predictor positivo ( $\alpha$ HB) y predictor negativo (L-GPC), respectivamente, del desarrollo de DM.

La denominada «sobrecarga metabólica» explicaría cómo, en ausencia de ejercicio, el aumento de la oxidación de los ácidos grasos no está regulado por un incremento de la actividad del ciclo del ácido tricarbólico (ciclo de Krebs). Las formas lipídicas intermedias se acumulan en la mitocondria, y posiblemente contribuyan al estrés mitocondrial y, en definitiva, a la RI.

- En su introducción al estudio de la medicina experimental (1865), Claude Bernard ya describió el desa-

**Figura 2:** Estudio Botnia. Incidencia de la diabetes asociada a diferentes factores



L-GPC: glicerolfosfolina; RISC: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease. Ferrannini et al. (unpublished).

rollo de la DM en modelos animales a los que realizaba punciones en el suelo del cuarto ventrículo.

El cerebro está lleno de receptores de insulina<sup>10</sup> que interaccionan con el centro del apetito y de la saciedad, modifican parámetros como la frecuencia cardíaca, el ritmo circadiano y el tono simpático con una diferente respuesta en el sujeto delgado y en el obeso. Existe una correlación entre la insulina y la actividad simpática y la respuesta al estrés<sup>11</sup>.

Conclusión: «La patofisiología de la insulina y la hiperglucemia reúne una gran cantidad de fisiología integrativa».

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of Prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:327-39.
2. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000;49(8):1367-73.
3. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, et al; RISC Investigators. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2885-92.
4. Natali A, Taddei S, Quiñones Galván A, Camastra S, Baldi S, Frascerra S, et al. Insulin sensitivity, vascular reactivity, and clamp-induced vasodilatation in essential hypertension. *Circulation* 1997;96(3):849-55.
5. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011;121(6):2118-25.
6. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab* 2010;11(5):349-52.
7. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo R.  $\beta$ -cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
8. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, Nilsson PM, Golay A, Laakso M, et al; RISC Investigators. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* 2011;54(6):1507-16.
9. Gall W, Beebe K, Lawton KA, Adam KP, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al; for the RISC Study Group.  $\alpha$ -Hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10883.
10. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1-2):125-34.
11. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* 2001;103:513-9.