

HABLEMOS DE DIABETES (Primera Parte)

LET'S TALK ABOUT DIABETES (First Part)

Anahí Cruz Cuatenco¹, Enrique González Vergara² y Samuel Treviño Mora¹
anahicru@gmail.com, enrique.gonzalez@correo.buap.mx, samuel_trevino@hotmail.com

1. Facultad de Ciencias Químicas
 2. Centro de Química. ICUAP
- Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

RESUMEN

La Federación Internacional de Diabetes (FID) define la diabetes mellitus, más conocida simplemente como “diabetes”, como una afección crónica que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre debido a la falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma. En esta primera parte, se describe su clasificación y se abunda sobre las características de los tipos 1 y 2. Se describe su diagnóstico y se presentan los principales actores de la patología. Finalmente se abordan las complicaciones de la enfermedad.

Palabras Clave: Diabetes mellitus; Hipoglicemia; Hiperinsulinemia; Obesidad; Síndrome metabólico.

ABSTRACT

The International Diabetes Federation (IDF) defines diabetes mellitus, better known simply as “diabetes,” as a chronic condition that occurs when elevated blood glucose levels occur due to lack of insulin or the inability to respond to it. In this first part, its classification is detailed and the characteristics of types 1 and 2 are presented. Its diagnosis is described, and the main actors of the pathology are shown. Finally, the complications of the disease are addressed.

Keywords: Diabetes mellitus; Hypoglycemia; Hyperinsulinemia; Obesity; Metabolic syndrome.

El presente trabajo es parte de la Tesis de Licenciatura de A. Cruz Cuatenco, misma que puede consultarse en el Repositorio Institucional BUAP.

<https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/4822/854519TL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Diabetes Mellitus

La Federación Internacional de Diabetes (FID) define la diabetes mellitus, más conocida simplemente como “diabetes”, como una afección crónica que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre debido a la falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma. Lo anterior provoca un alto nivel de glucosa en sangre o hiperglucemia, que es la principal característica de la diabetes. La hiperglucemia, de no controlarse, puede provocar daños comorbilidades a largo plazo, que son complicaciones sanitarias discapacitantes, como lo son las enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía o enfermedades oculares que acaban en retinopatía y ceguera. Por otra parte, si se logra controlar la diabetes adecuadamente, dichas complicaciones se pueden retrasar o prevenir (Han et al., 2017).

La diabetes tipo 1 y tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las que la presentación y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente; la clasificación es importante para determinar la terapia. Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2, diversos factores genéticos y ambientales pueden provocar la pérdida y/o función de células β que se manifiesta clínicamente como hiperglicemia, pacientes con cualquiera de los dos tipos de diabetes, están en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir. La identificación de terapias individualizadas para la diabetes, en un futuro requerirá una mejor caracterización para vías que llevan a la pérdida o disfunción de las células β .

1.2 Clasificación

- De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes puede ser clasificada en las siguientes categorías generales:
- Diabetes tipo 1 (DT1): Debida a la destrucción autoinmune de las células β , que usualmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2 (DT2): Debida a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β , frecuentemente en el trasfondo de resistencia a la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional (DMG): Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no era declarada diabetes

antes del embarazo.

- Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio de madurez de los jóvenes [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), y diabetes inducida por fármacos o químicos (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH/SIDA, o después del trasplante de órganos) (ADA, 2019).

Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico de diabetes se han debatido y se han ido actualizando a lo largo de décadas, pero, según los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se diagnostica diabetes mediante la observación de niveles elevados de glucosa en sangre (Han et al., 2017).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) establece que la diabetes puede ser diagnosticada en función de criterios de glucosa en ayuno o a las 2 h durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g, o criterios de HbA1c (Tabla 1)(ADA, 2019).

Tabla 1. **Criterios para el diagnóstico de diabetes ADA 2019**

Glucosa basal ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) Sin ingesta calórica por lo menos 8 horas antes de la determinación.

Glucosa posprandial 2 horas ≥ 200 mg/dL (11.1 mol/L) durante una curva de tolerancia oral a la glucosa. La prueba se debe realizar como lo describe la Organización Mundial de la Salud, usando una carga de glucosa que contenga lo equivalente a 75g de glucosa anidar disuelta en agua.

HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol).

Paciente con la sintomatología clásica de hiperglicemia o crisis hiperglucémica, con un valor de glucosa ≥ 200 mg/dL

El diagnóstico requiere dos resultados anormales de los ensayos.

Dichas pruebas se pueden usar para diagnosticar y evaluar la diabetes, así como para detectar a individuos con alteración de la tolerancia a la glucosa o alteración de la glicemia en ayunas (Tabla 2.)(Han et al., 2017).

Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes constituye el 5% -10% de los sujetos diagnosticados con diabetes y se debe principalmente a la destrucción de las células β del páncreas y/o a cuestiones autoinmunes las cuales derivan en una hipoinsulinemia severa. La diabetes tipo 1 representa el 80% -90% de la diabetes en niños y adolescentes (Katsarou et al., 2017). La incidencia de diabetes tipo 1 se encuentra en aumento en todo el mundo, pero hay una gran variación según los países, con algunas regiones del mundo que presentan una incidencia mucho más alta que otros, la razón de esto podrían ser un conjunto de factores genéticos y medioambientales que influyen (Han et al., 2017).

Tabla 2. Criterios de diagnóstico Federación Internacional de Diabetes

Se debe diagnosticar la diabetes cuando se cumplan uno o más de los siguientes criterios	Se debe diagnosticar la alteración de la tolerancia a la glucosa cuando se cumplan ambos criterios	Se debe diagnosticar alteración de la glicemia en ayunas cuando se cumplan los siguientes criterios
Glucosa en plasma en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (126mg/dL)	Glucosa en plasma en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (126mg/dL)	Glucosa en plasma en ayunas 6.1 - 6.9 mmol/L (110 a 125 mg/dL)
Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g, 7.8-11.1 mmol/L (140-200 mg/dL)	Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g, 7.8-11.1 mmol/L (140-200 mg/dL)	Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g, <7.8 mmol/L (140 mg/dL)
	Nivel de glucosa al azar > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) o la HbA1c ≥ 48 mmol/mol (equivalente a 6.5%)	

Este tipo de diabetes se debe principalmente a una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas a través de la respuesta inflamatoria mediada por células T (insulinitis), así como una respuesta humoral (células β). La presencia de autoanticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos es el sello distintivo de diabetes tipo 1, las

interacciones que ocurren entre las células T y las células B pueden conducir a la formación de autoanticuerpos dirigidos contra islotes. La aparición del primer autoanticuerpo dirigido a islotes refleja la presentación de autoantígenos por las células dendríticas y las respuestas posteriores de autoantígeno específico de células T CD4+ y células T CD8+. Estas son específicas para autoantígenos de células β y son detectables en pacientes con DT1. Las células T reconocen preferentemente post-traduccionalmente péptidos modificados de células β , lo que sugiere que la pérdida de tolerancia a los autoantígenos de células β podría resultar de los cambios en las proteínas que ocurren en respuesta a estrés dentro de la célula β (Katsarou et al., 2017).

Los autoanticuerpos incluyen autoanticuerpos de células de islotes y autoanticuerpos para insulina (IAA), descarboxilasa de ácido glutámico (GAD, GAD65), proteína tirosina fosfatasa (IA2 e IA2 β) y proteína transportadora de zinc (ZnT8A). Los autoanticuerpos pancreáticos son características de DT1 y podrían detectarse en el suero de pacientes meses o años antes del inicio de la enfermedad. La DT1 autoinmune tiene fuertes asociaciones HLA, con vínculos con los genes DR y DQ (Kharroubi & Darwish, 2015). Los haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLADR4DQ8 son los dos principales factores de riesgo para DT1, estos dos haplotipos son también los principales factores de riesgo para el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos a células β . Como consecuencia, los factores de riesgo asociados con HLA podrían aumentar el riesgo de desarrollo de DT1, además, estos factores de riesgo genético asociados a HLA están asociados con el tipo de autoanticuerpo que aparece primero. Las personas con el haplotipo HLA-DR3-DQ2 tienen más probabilidades para desarrollar el autoanticuerpo GAD65, mientras que las personas con HLA-DR4-DQ8 tienen más probabilidades de desarrollar primero autoanticuerpos de insulina. Finalmente, la edad a la que ocurre la seroconversión de autoanticuerpos parece estar asociada con estos haplotipos.

Este hallazgo implica que las personas con estos haplotipos tienen un mayor riesgo de desarrollar autoanticuerpos a una edad temprana (Katsarou et al., 2017).

Además de la predisposición genética, se han implicado varios factores ambientales en la etiología de la enfermedad. Los factores virales incluyen rubéola congénita, infección

viral con enterovirus, rotavirus, virus herpes, citomegalovirus, retrovirus endógeno y virus Ljungan. Otros factores incluyen niveles bajos de vitamina D y la exposición prenatal a los contaminantes (Kharroubi & Darwish, 2015).

La patogenia de la DT1 se estudia desde para las etapas que se relaciona con la detección de autoanticuerpos y la progresión a destrucción de células β, disglucemia y finalmente síntomas asociado con hiperglucemia. La DT1 a menudo se desarrolla repentinamente y puede producir síntomas como polidipsia, poliuria, enuresis, falta de energía, cansancio extremo, polifagia, pérdida de peso repentina, heridas de curación lenta, infecciones recurrentes y visión borrosa con deshidratación severa y cetoacidosis diabética en niños y adolescentes (Kharroubi & Darwish, 2015). La cetoacidosis diabética se presenta en 15 – 67% de niños con DT1 y resulta de la insuficiencia absoluta de insulina lo que lleva a una acidosis metabólica, hiperglucemia y cetonuria (Shulman & Daneman, 2010). Los síntomas son más graves en niños que en adultos. Los pacientes con DT1 autoinmune también son propensos a otros trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, el vitiligo, la enfermedad celíaca, la hepatitis autoinmune, y la anemia perniciosa (Kharroubi & Darwish, 2015). Ya sea en adultos o en pediátricos existe una necesidad de la administración de insulina exógena, la cual es necesaria e indispensable para realizar diversas acciones biológicas en los tejidos (figura 1).

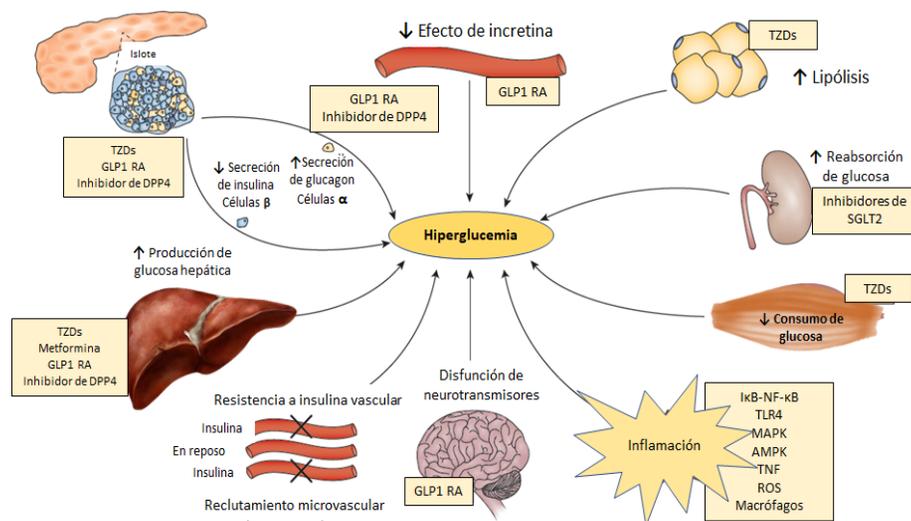


Figura 1. El “octeto ominoso” de hiperglucemia en DT2. Tomado y modificado de DeFronzo (2015).

1.6 Insulina

La insulina juega un papel importante dentro de todos los efectos metabólicos de la DT1. La insulina es una hormona de 5.8 kDa de peso molecular formada por dos cadenas de polipéptidos, A y B, unidas por dos enlaces disulfuro. Es sintetizada en el páncreas como un precursor inactivo de una sola cadena con un grupo amino terminal, secuencia de señal, que direcciona su paso dentro de vesículas secretoras. La remoción proteolítica de esta secuencia señal y la formación de tres enlaces disulfuro producen la proinsulina la cual es almacenada en gránulos secretores de las células pancreáticas β en los Islotes de Langerhans, donde proteasas específicas rompen dos enlaces peptídicos para formar la molécula de insulina (Guo, 2014). El incremento de los niveles de glucosa en sangre estimula la secreción de la insulina. La función principal de esta hormona es el mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango biológico de entre 70-100 mg/dL, favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en tejido adiposo y músculo. En hígado se favorece su almacenamiento y se inhibe su producción regulando así el metabolismo de los carbohidratos. Además, tiene impacto en el metabolismo de lípidos y proteínas, promoviendo la división y el crecimiento celular a través de sus efectos mitógenos (Saltiel & Kahn, 2001).

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión a receptores específicos (IR) localizados en la membrana celular. Después de que la insulina se une a su receptor, las subunidades α sufren cambios conformacionales que permiten que las subunidades β se activen y sean capaces de autofosforilarse en residuos de tirosina (Tyr). Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas al metabolismo energético, expresión genética y efectos mitógenos (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2005).

La vía del PI3K es el principal mecanismo por el que esta hormona ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos, ya que por esta vía se lleva a cabo la regulando el transporte de glucosa donde la insulina promueve la translocación del

transportador de glucosa GLUT4 desde compartimentos intracelulares hacia membrana plasmática, esto incrementa el ingreso de glucosa a través de un número mayor de transportadores GLUT4, principalmente en corazón, tejido adiposo y músculo esquelético (Huang & Czech, 2007).

En la mayoría de los tejidos no dependientes de insulina, la incorporación de glucosa se hace a través de GLUT2, otro transportador de glucosa de baja afinidad ($K_m = 15\text{--}20$ mM) que se expresa en el hígado humano adulto, riñón, células beta de los islotes de Langerhans y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado (Thorens, 2015). Debido a su elevado K_m este GLUT transporta glucosa proporcionalmente a su concentración por lo que se le atribuye la propiedad de glucosensor en las células que lo poseen, en especial en hígado y célula beta pancreática; así, por ejemplo, con una baja concentración de glucosa en plasma este GLUT no es capaz de transportar eficientemente glucosa al interior de la célula β , y por ende, la secreción de insulina disminuye. Sin embargo, cuando se incrementa la concentración plasmática de glucosa en suficiencia para poder ser transportada al interior de la célula beta, la generación de ATP producto del metabolismo de la glucosa es capaz de estimular la liberación de insulina. En el metabolismo hepático, después de las comidas, el hígado es capaz de incorporar la glucosa proveniente de los alimentos gracias al GLUT2 para ser convertida rápidamente en glucógeno. GLUT2 es un transportador de tipo bidireccional que puede transportar glucosa desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre a nivel hepático y renal, funcionando como sensor de la concentración plasmática de glucosa y permitiendo su intercambio entre la sangre y el hepatocito dependiendo de la condición alimentaria predominante en el momento (Eisenberg et al., 2005). En el epitelio intestinal (desde el íleo hacia el sistema portal) y epitelio de los túbulos contorneados proximal (reabsorción de la glucosa filtrada en el glomérulo nuevamente al torrente circulatorio), existen sistemas de co-transporte de glucosa acoplados a Na^+ que permiten la absorción rápida de esta molécula. El sistema SGLT (Sodio/Glucosa Transportadores), del cual se conocen 6 isoformas (SGTL1-6) que aprovechan el transporte del Na^+ a favor de su gradiente de concentración para generar una corriente electroquímica, que produce los cambios conformacionales necesarios

para la translocación de la glucosa a través de la membrana plasmática (Arraiz et al., 2007).

En el hígado y músculo esquelético, la insulina es la hormona encargada de estimular la síntesis de glucógeno; un polisacárido de elevado peso molecular, altamente ramificado. La UDP-glucosa es una forma activada de la glucosa y se sintetiza a partir de glucosa 1-fosfato y UTP en una reacción catalizada por la UDP-glucosa pirofosforilasa. Para la síntesis de glucógeno es necesaria la presencia de un oligosacárido de glucosas (este oligosacárido se encuentra unido a una proteína identificada como glucogenina) unidas por enlaces α -(1-4), el enzima glucógeno sintetasa es la enzima reguladora del proceso; la cual enlaza mediante la formación un enlace α -(1-4) glucosídico a la glucosa del UDP-glucosa con una de las glucosas del oligosacárido, lo que desplaza al UDP. Repetidas participaciones de esta enzima hacen posible el crecimiento del glucógeno. La glucógeno sintetasa cataliza solamente la síntesis de enlaces α -(1-4), por lo que es necesaria la participación de otra enzima para formar enlaces α -(1-6), que hagan del glucógeno un polímero ramificado. La ramificación tiene lugar después de que un cierto número de residuos de glucosa que se hayan unido mediante enlaces α -(1-4) por la glucógeno sintetasa. La amilo-(1,4 1,6)-transglucosilasa, transfiere un fragmento terminal de 6 o 7 residuos de longitud, desde un extremo de al menos 11 residuos de longitud a un grupo hidroxilo situado en posición 6 de un residuo de glucosa del interior del polímero, esta reacción crea dos extremos para que continúe la acción de la glucógeno sintetasa, esta mecánica es coordinada en gran parte por la señalización de insulina. Por otra parte, la insulina también es capaz de inhibir la degradación de glucógeno (glucogenólisis) en hígado. Este proceso inicia con la acción del enzima glucógeno fosforilasa quien escinde mediante la adición de ortofosfato (Pi), esta enzima no es capaz de romper enlaces más allá de los puntos de ramificación, ya que los enlaces glucosídicos α -(1-6) no son susceptibles para la fosforilasa, la ruptura se detiene a los cuatro residuos de glucosa de un punto de ramificación. Para eliminar la ramificación se requiere de una segunda enzima, la glucantransferasa que cataliza dos reacciones; en primer lugar, tiene actividad de transferasa, la enzima elimina tres residuos de glucosa restantes y transfiere este trisacárido intacto al extremo de alguna otra ramificación externa, esta transferasa deja expuesto un sólo residuo de glucosa

unido por un enlace glucosídico α -(1-6). Dicho residuo se libera por la actividad α -(1-6)-glucosidasa que posee la misma enzima glucantransferasa, lo que da lugar a una molécula de glucosa libre y una estructura no ramificada de residuos de glucosa susceptible de ser fraccionado por la fosforilasa. La glucosa 1-fosfato producida por la fosforilasa, debe convertirse a glucosa 6-fosfato para metabolizarse mediante la glucólisis, esta reacción es catabolizada por la enzima fosfoglucomutasa. Además, una vez saturado el sistema de resguardo de glucógeno, insulina en hígado promueve la lipogénesis de novo. En donde el hígado sintetiza continuamente triglicéridos, a partir de dos fuentes: re-esterificación de AGL tomados del plasma con glicerol, y a partir de Acetil-CoA provenientes principalmente de hidratos de carbono. Los triglicéridos se secretan en forma de VLDL nacientes (VLDLn), impidiendo así la esteatosis hepática. Esta lipoproteína está constituida por la fracción Apo-B100, Apo-C y Apo-E estas moléculas apo-proteicas son sintetizadas por los ribosomas. En el plasma esta lipoproteína recibe más Apo-C (en especial Apo-CII) cedida por las HDL, aquellas entonces se convierten en VLDL “maduras” y de esta forma se transforma en el sustrato ideal para interactuar con la lipoproteína lipasa (LPL) en la superficie del endotelio capilar, que dicho sea, también su expresión es estimulada por la acción de insulina (Butterworth, 2005).

Complicaciones de la Diabetes

De no controlarse adecuadamente, cualquier tipo de diabetes puede acabar generando complicaciones que afectan a distintos tejidos del organismo, lo que resulta en hospitalizaciones frecuentes y muerte prematura. Las personas con diabetes corren un mayor riesgo de desarrollar una serie de graves problemas de salud potencialmente letales, aumentando los costes de la atención sanitaria y disminuyendo la calidad de vida. Niveles de glicemia persistentemente altos causan lesiones vasculares generalizadas, que afectan al corazón, la vista, los riñones y los nervios. La diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, ceguera, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores. Las complicaciones diabéticas se pueden dividir en complicaciones agudas y crónicas. Las complicaciones agudas incluyen hipoglucemia, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico, coma diabético hiperglucémico, convulsiones o pérdida de conciencia e infecciones. Las complicaciones

microvasculares crónicas son la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía, mientras que las complicaciones macrovasculares crónicas son la enfermedad coronaria que conduce a la angina o el infarto de miocardio, la enfermedad arterial periférica que contribuye al accidente cerebrovascular (Han et al., 2017).

La retinopatía diabética, que causa pérdida de visión, tiene una prevalencia de >80% entre pacientes con DT1. Además, las personas con DT1 tienen mayor riesgo de edema macular, cataratas y glaucoma. La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad crónica renal. La nefropatía se establece cuando la excreción urinaria de albúmina aumenta en ausencia de otras afecciones renales. La gravedad de la nefropatía se clasifica según el grado de albuminuria y la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Aproximadamente un tercio de los pacientes con DT1 recién diagnosticada desarrollan albuminuria persistente dentro de las dos primeras décadas desde el inicio de la enfermedad. La albuminuria es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en personas con diabetes, la albuminuria también aumenta el riesgo de progresar a enfermedad renal en etapa terminal.

Las neuropatías más comunes en DT1 son neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía autonómica; la neuropatía sensoriomotora periférica es muy frecuente y afecta a los nervios periféricos, la neuropatía autonómica, afecta el sistema cardiovascular, genitourinario y nervios gastrointestinales (Katsarou et al., 2017).

La gravedad de los déficits cognitivos en pacientes con DT1 se ve afectada por la edad de inicio y la duración de la diabetes. Los datos transversales han indicado que pacientes con DT1, de 30 a 40 años, tienen deficiencias cognitivas en áreas como inteligencia general, eficiencia psicomotora y flexibilidad cognitiva. La gravedad de la disfunción cognitiva se ha relacionado con la presencia de retinopatía proliferativa y neuropatía autonómica. Se han observado alteraciones cognitivas no sólo en adultos, sino también en niños y adolescentes (Shalimova et al., 2019).

Las personas con DT1 tienen ocho veces mayor riesgo de cardiopatía y muerte. La fisiopatología subyacente a este fenómeno se ha atribuido a alteraciones vasculares. Sin embargo, los niveles de HDL no son consistentemente bajos en sujetos con DT1 a pesar

de su aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El control glicémico estricto en DT1 puede reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares al 42%. Se ha acumulado evidencia de que la DT1 confiere un riesgo muy alto de desarrollar insuficiencia cardíaca, que puede ser consecuencia de la exposición a largo plazo de hiperglicemia. La hiperglicemia parece tener un efecto más profundo sobre el riesgo cardiovascular en la DT1 que la DT2. Un estudio reciente del Registro Nacional de Diabetes de Suecia mostró que las personas con DT1 que tienen una HbA1c de 52 mmol / mol (6.2%) tienen un riesgo mayor de muerte por causas cardiovasculares, dos veces mayor que el riesgo en la población general; los riesgos son varias veces mayores entre los pacientes con concentraciones más altas de HbA1c.

Además, una de las grandes complicaciones de la disglucemia, es la dislipidemia secundaria a alteraciones en rutas metabólicas influenciadas por insulina. Un meta-estudio observacional en personas con DT1, en la práctica clínica sueca mostró que cada aumento de 1 mmol / L en el colesterol LDL se traduce en un riesgo elevado de 9% de enfermedad cardiovascular en individuos sin medicamentos hipolipemiantes, aunque el colesterol LDL no parece ser un buen marcador de riesgo cardiovascular en prevención primaria en pacientes con DT1. Sin embargo, los Estándares ADA de Atención Médica en Diabetes si sugieren que el colesterol LDL ≥ 2.6 mmol / L es un marcador de riesgo cardiovascular (Schofield, Ho, & Soran, 2019). Así mismo a los 65 años de edad, se ha reportado que la probabilidad de una amputación de las extremidades inferiores es de 11% para mujeres y 21% para hombres con DT1, que refleja un riesgo 85 veces mayor en relación con los pacientes no diabéticos (Katsarou et al., 2017).

Las complicaciones microvasculares diabéticas están estrechamente relacionadas a la severidad y duración de la hiperglucemia. La hiperglucemia promueve el desarrollo de complicaciones microvasculares a través de la activación de seis vías principales, incluida la ruta de poliol, aumento de la formación de productos de glicación avanzada, así como el aumento de la expresión de su receptor, activación de isoformas de proteína quinasa C (PKC), flujo de hexosamina mejorado y aumento de las especies reactivas de oxígeno intracelular. Los factores genéticos tienen un papel fundamental en la

determinación de la susceptibilidad a complicaciones microvasculares y macrovasculares. En este sentido, se ha establecido que las especies reactivas de oxígeno deterioran la angiogénesis, activan varias vías proinflamatorias y causan cambios epigenéticos que resultan en expresión duradera de genes proinflamatorios que persisten después de que la glicemia se normaliza. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica acelerada está asociada con varios factores de riesgo, incluida la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, activación de vías de inflamación y la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovasculares (como hipertrigliceridemia, colesterol de alta densidad (HDL) reducido, pequeñas partículas densas de lipoproteína de baja densidad (LDL), hipertensión, disfunción endotelial, obesidad visceral, y esteatohepatitis no alcohólica o grasa) (DeFronzo et al., 2015).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul-Ghani, M. A., Matsuda, M., Balas, B., & DeFronzo, R. A. (2007). Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 30(1), 89–94. <https://doi.org/10.2337/dc06-1519>
- Abdullah, K. M., Abul Qais, F., Hasan, H., & Naseem, I. (2019). Anti-diabetic study of vitamin B6 on hyperglycaemia induced protein carbonylation, DNA damage and ROS production in alloxan induced diabetic rats. *Toxicology Research*, 8(4), 568–579. <https://doi.org/10.1039/c9tx00089e>
- ADA. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes -2019. *Diabetes Care*, 42(2), 204.
- Ahmed, N. (2005, January). Advanced glycation endproducts - Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 67, pp. 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
- Arneth, B., Arneth, R., & Shams, M. (2019, May 18). Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20102467>
- Arraiz, N., Leal, E., Linares, S., Mengual, E., Valdelamar, L., Seyfi, H., ... Zulia, E. (2007). Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2), 76–86.
- Arranz Martín, A., Calle Pascual, A., del Cañizo Gómez, F. J., González Albarrán, O., Lisbona Gil, A., Botella Serrano, M., & Pallardo Sánchez, L. F. (2015). Estado actual de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa en la Comunidad de Madrid. *Endocrinología y Nutrición*, 62(4), 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.01.003>
- Baker, J. R., Metcalf, P. A., Johnson, R., Newman, D., & Rietz, P. (1985). Use of Protein-Based Standards in Automated Colorimetric Determinations of Fructosamine in Serum. In *CLIN. CHEM* (Vol. 31).
- Basuki, W., Hiromura, M., Adachi, Y., Tayama, K., Hattori, M., & Sakurai, H. (2006). Enhancement of

- insulin signaling pathway in adipocytes by oxovanadium(IV) complexes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 349(3), 1163–1170.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.08.162>
- Bowden, D. W., Qi, L., Du, M., Liou, G. I., Cheng, J., Spinedi, E., ... Kautzky-willer, A. (2015). *World Journal of*. 9358(1), 1–216.
- Butterworth, P. J. (2005). Lehninger: principles of biochemistry (4th edn) D. L. Nelson and M. C. Cox, W. H. Freeman & Co., New York, 1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6 (2004). *Cell Biochemistry and Function*, 23(4), 293–294. <https://doi.org/10.1002/cbf.1216>
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K., & Kamper, E. (2009). The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo (Athens, Greece)*, 23(2), 245–258. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414410>
- Chellappan, D. K., Sivam, N. S., Teoh, K. X., Leong, W. P., Fui, T. Z., Chooi, K., ... Dua, K. (2018). Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1188–1200.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.138>
- Cornell, S. (2015). Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 621–632.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S67387>
- Cui, B., Han, L., Qu, J., & Lv, Y. (2009). Hypoglycemic activity of *Grifola frondosa* rich in vanadium. *Biological Trace Element Research*, 131(2), 186–191. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8355-4>
- Curós Abadal, A., & Flores, J. S. (2008). Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. *Revista Espanola de Cardiologia*, Vol. 61, pp. 447–450. <https://doi.org/10.1157/13119986>
- DeFronzo, R. A., Eldor, R., & Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36 Suppl 2(Supplement 2), S127-38.
<https://doi.org/10.2337/dcS13-2011>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Dong, S., Lau, H., Chavarria, C., Alexander, M., Cimler, A., Elliott, J. P., ... Lakey, J. R. T. (2019). Effects of Periodic Intensive Insulin Therapy: An Updated Review. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.04.003>
- Eisenberg, M., Maker, A., Slezak, L., Nathan, J., Sritharan, K., Jena, B., ... Andersen, D. (2005). Insulin Receptor (IR) and Glucose Transporter 2 (GLUT2) Proteins Form a Complex on the Rat Hepatocyte Membrane. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 15(1–4), 051–058.
<https://doi.org/10.1159/000083638>
- Elangovan, A., Subramanian, A., Durairaj, S., Ramachandran, J., Lakshmanan, D. K., Ravichandran, G., ... Thilagar, S. (2019). Antidiabetic and hypolipidemic efficacy of skin and seed extracts of *Momordica cymbalaria* on alloxan induced diabetic model in rats. *Journal of Ethnopharmacology*,

241. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111989>
- Evan, A. P., Mong, S. A., Connors, B. A., Aronoff, G. R., & Luft, F. C. (1984). The effect of alloxan, and alloxan-induced diabetes on the kidney. *The Anatomical Record*, 208(1), 33–47. <https://doi.org/10.1002/ar.1092080105>
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 220(2), T1–T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>
- Han, N. ., Kirigia, J. ., Claude, J. ., Ogurstova, K. ., Guariguata, L. ., Rathmann, W. ., ... Reja, A. (2017). Diabetes Atlas de la FID. In *International Diabetes Federation*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>
- Huang, S., & Czech, M. P. (2007). The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, 5(4), 237–252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017, January 1). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)*, Vol. 53, pp. 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Islam, M. K., Tsuboya, C., Kusaka, H., Aizawa, S. ichi, Ueki, T., Michibata, H., & Kanamori, K. (2007). Reduction of vanadium(V) to vanadium(IV) by NADPH, and vanadium(IV) to vanadium(III) by cysteine methyl ester in the presence of biologically relevant ligands. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1770(8), 1212–1218. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.05.003>
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Kim, H.-G. (2019). Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 36(3), 183–191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
- King, A., & Austin, A. (2017). Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Animal Models for the Study of Human Disease*, 245–265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00010-3>
- King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., & Chlubek, D. (2012). Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*, Vol. 59, pp. 195–200. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2138
- Lee, T., Kuo, S., Yang, C., & Ou, H. (2019). Cost-effectiveness of long-acting insulin analogues versus intermediate/long-acting human insulin for type 1 diabetes: a population-based cohort following over 10 years. *British Journal of Clinical Pharmacology*, bcp.14188. <https://doi.org/10.1111/bcp.14188>

- Lee, Y. B., Lee, J. H., Park, E. S., Kim, G. Y., & Leem, C. H. (2014). Personalized metabolic profile estimations using oral glucose tolerance tests. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 116(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.08.011>
- Lenzen, S., Tiedge, M., & Panten, U. (1987). Glucokinase in pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan. *Acta Endocrinologica*, 115(1), 21–29. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1150021>
- Levina, A., & Lay, P. A. (2011). Metal-based anti-diabetic drugs: advances and challenges. *Dalton Transactions*, 40(44), 11675. <https://doi.org/10.1039/c1dt10380f>
- Liu, Y., Chen, D. D., Xing, Y. H., Ge, N., Zhang, Y., Liu, J., & Zou, W. (2014). A new oxovanadium complex enhances renal function by improving insulin signaling pathway in diabetic mice. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.001>
- Martínez, T. G., Pauls, B. M., Cabrera, A. M. V., Granell, C. L., & Piqueres, R. F. (2017). Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition. *Farmacia Hospitalaria*, 41(6), 667–673. <https://doi.org/10.7399/fh.10784>
- Mehdi, M. Z., Pandey, S. K., Théberge, J.-F., & Srivastava, A. K. (2006). Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 44(1), 73–81. <https://doi.org/10.1385/CBB:44:1:073>
- Mehdi, M. Z., & Srivastava, A. K. (2005). Organo-vanadium compounds are potent activators of the protein kinase B signaling pathway and protein tyrosine phosphorylation: Mechanism of insulinomimesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 440(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.06.008>
- Mendivil Anaya, C. O., & Sierra Ariza, I. D. (2005). Insulin action and resistance: molecular aspects. *Revista de La Facultad de Medicina*, 53(4), 235–243.
- Michibata, H. (2012). Vanadium Biochemical and Molecular Biological Approaches. In *The British Journal of Psychiatry* (Vol. 111). <https://doi.org/10.1192/bjp.111.479.1009-a>
- Pandey, S. K., Anand-Srivastava, M. B., & Srivastava, A. K. (1998). Vanadyl sulfate-stimulated glycogen synthesis is associated with activation of phosphatidylinositol 3-kinase and is independent of insulin receptor tyrosine phosphorylation. *Biochemistry*, 37(19), 7006–7014. <https://doi.org/10.1021/bi9726786>
- Papargyri, P., Ojeda Rodríguez, S., Corrales Hernández, J. J., Mories Álvarez, M. T., Recio Córdova, J. M., Delgado Gómez, M., ... Miralles García, J. M. (2014). Estudio observacional de infusión subcutánea continua de insulina a lo largo de 7 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*, 61(3), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.09.003>
- Pessoa, J. C. (2015). Thirty years through vanadium chemistry. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 147, 4–24.
- Pessoa J. Costa, Crans Debbie C., & Kustin Kenneth. (2007). *Vanadium: The Versatile Metal* (Vol. 974). <https://doi.org/10.1021/bk-2007-0974>
- Pourghasem, M., Nasiri, E., & Shafi, H. (2014). Early renal histological changes in alloxan-induced

- diabetic rats. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 3(1), 11–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24551816>
- Quirós, C., Jansà, M., Viñals, C., Giménez, M., Roca, D., Escarrabill, J., ... Conget, I. (2019). Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.017>
- Quirós, C., Patrascioiu, I., Giménez, M., Vinagre, I., Vidal, M., Jansà, M., & Conget, I. (2014). Evaluación de la utilización de las prestaciones específicas de los sistemas de infusión subcutánea de insulina y su relación con el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*, 61(6), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.01.003>
- Rask-Madsen, C., & Kahn, C. R. (2012). Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2052–2059. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241919>
- Rees, D. A., & Alcolado, J. C. (2005). Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 22(4), 359–370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x>
- Rehder, D. (2008). Bioinorganic vanadium chemistry. In *Bioinorganic Vanadium Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/9780470994429>
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
- Samira, M., Mounira, T., Kamel, K., Yacoubi, M. T., Ben Rhouma, K., Sakly, M., & Tebourbi, O. (2018). Hepatotoxicity of vanadyl sulfate in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(11), 1076–1083. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0255>
- Schofield, J., Ho, J., & Soran, H. (2019). Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 10(3), 773–789. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0612-8>
- Shah, S. Zu. H. (2016). *Effects of oral vanadium on glycaemic and lipid profile in rats*. Retrieved from https://jpma.org.pk/article-details/8009?article_id=8009&fbclid=IwAR0GiewzHSv-RDtRLpUD1Fr1UYGRGnBA7BGwcn4FQs-HWv68goegQUBIPu4
- Shalimova, A., Graff, B., Gąsecki, D., Wolf, J., Sabisz, A., Szurowska, E., ... Narkiewicz, K. (2019). Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2239–2249. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315>
- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016, July 3). Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker Insights*, Vol. 11, pp. 95–104. <https://doi.org/10.4137/Bmi.s38440>
- Shulman, R. M., & Daneman, D. (2010). Type 1 diabetes mellitus in childhood. *Medicine*, 38(12), 679–685. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2010.09.001>
- Sibiya, S., Msibi, B., Khathi, A., Sibiya, N., Booysen, I., & Ngubane, P. (2019). The effect dioxidovanadium complex (v) on hepatic function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian*

- Journal of Physiology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0369>
- Sidorova, Y. S., Skalnaya, M. G., Tinkov, A. A., & Mazo, V. K. (2019). The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*, *65*(3), 184–190. <https://doi.org/10.14341/probl10093>
- Srivastava, A. K., & Mehdi, M. Z. (2005). Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabetic Medicine*, *22*(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01381.x>
- Szkudelski, T. (2001). *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas*. Retrieved from <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/s.htm> *Physiol.Res.*50:536-546,2001
- Thompson, K. H., Lichter, J., LeBel, C., Scaife, M. C., McNeill, J. H., & Orvig, C. (2009). Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *103*(4), 554–558. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.003>
- Thorens, B. (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, *58*(2), 221–232. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3451-1>
- Titchenell, P. M., Quinn, W. J., Lu, M., Chu, Q., Lu, W., Li, C., ... Birnbaum, M. J. (2016). Direct Hepatocyte Insulin Signaling Is Required for Lipogenesis but Is Dispensable for the Suppression of Glucose Production. *Cell Metabolism*, *23*(6), 1154–1166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.022>
- Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2018). Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, *188*(1), 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>
- Treviño, S., Velázquez-Vázquez, D., Sánchez-Lara, E., Diaz-Fonseca, A., Flores-Hernandez, J. Á., Pérez-Benítez, A., ... González-Vergara, E. (2016). Metforminium Decavanadate as a Potential Metallopharmaceutical Drug for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2016*, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2016/6058705>
- Wang, H. Y., Ducommun, S., Quan, C., Xie, B., Li, M., Wasserman, D. H., ... Chen, S. (2013). AS160 deficiency causes whole-body insulin resistance via composite effects in multiple tissues. *Biochemical Journal*, *449*(2), 479–489. <https://doi.org/10.1042/BJ20120702>
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews*, *26*(2), 19–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749>
- Wilk, A., Szypulska-Koziarska, D., & Wiszniewska, B. (2017). The toxicity of vanadium on gastrointestinal, urinary and reproductive system, and its influence on fertility and fetuses malformations. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, *71*, 850–859. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.4783>
- Willsky, G., Takeuchi, E., & Tracey, A. (2010). Vanadium in Biological Systems. In *Vanadium*. <https://doi.org/10.1201/9781420046144.ch10>
- Xie, M., Chen, D., Zhang, F., Willsky, G. R., Crans, D. C., & Ding, W. (2014). Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats.

Journal of Inorganic Biochemistry, 136, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.011>

Zheng, C. M., Ma, W. Y., Wu, C. C., & Lu, K. C. (2012, October 9). Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, Vol. 413, pp. 1555–1561.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.025>