



Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina y Cirugía

Título:

**“FACTORES DE RIESGO Y ESTILOS DE VIDA ASOCIADOS EN LA
PATOGÉNESIS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA”**

Tesis presentada por:

Milicent Diossana Valladares Pérez
Luis Carlo Martínez Reyes

Como requisito parcial para optar por el Título de:

Doctor en Medicina y Cirugía

Asesor temático:

Dra. Suyapa Guevara
Médico especialista en Medicina Interna

Asesor metodológico:

Dr. Manuel Sierra

Tegucigalpa, M.D.C., Honduras C.A.

Noviembre del 2021

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Propósito y objetivos	3
2. Material y métodos	4
2.1. Diseño	4
2.2. Estrategia de búsqueda	4
2.3. Criterios de inclusión y exclusión	4
2.4. Extracción de datos	4
2.5. Análisis de los datos	5
3. Discusión	6
3.1. Definición	6
3.2. Clasificación	6
3.3. Etiología	7
3.3.1. Diabetes Mellitus tipo 1	7
3.3.2. Diabetes Mellitus tipo 2	7
3.3.2.1. Isquemia del hipotálamo anterior	8
3.4. Epidemiología	9
3.5. Factores de riesgos y fisiopatología	12
3.5.1. Factores genéticos	12
3.5.1.1. Diabetes poligénica	12
3.5.1.2. Diabetes monogénica	13
3.5.1.2.1. Diabetes neonatal	13
3.5.1.2.2. Maturity Onset Diabetes of the young	14
3.5.1.3. Origen étnico	14
3.5.2. Factores ambientales	14
3.5.2.1. Obesidad	14
3.5.2.2. Fisiología de la insulina	19
3.5.2.3. Resistencia a la insulina	21
3.5.2.4. Disfunción de células B pancreáticas	22
3.5.2.5. Actividad física – Sedentarismo	24
3.5.2.6. Dieta poco saludable	27

3.5.2.6.1. Dieta occidental	27
3.5.2.6.2. Dieta hipocalórica	28
3.5.2.6.3. Azúcares adicionados	29
3.5.2.6.4. Vitamina D, Calcio y Zinc	30
3.5.2.6.5. Hierro	31
3.5.2.5. Edad Avanzada	32
4. Conclusiones y Recomendaciones	33
4.1. Conclusiones	33
4.2. Recomendaciones	34
Bibliografía	35

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo de investigación, en primer lugar a Dios y a nuestros padres. A Dios, que nos dio la vida y, la sabiduría para finalizar con éxito y poder optar al título de Médico y Cirujano General. A nuestros padres, quienes a lo largo de nuestra vida han velado por nuestro bienestar y educación siendo nuestro apoyo incondicional. A todos nuestros docentes, que de alguna u otra forma, contribuyeron a nuestra formación en esta carrera, tanto en el ámbito profesional, así también como personas con valores y principios morales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Dios, quien nos bendijo con la oportunidad de estudiar la carrera de Medicina y Cirugía en tan prestigiosa universidad, por permitirnos culminar con éxito esta revisión bibliográfica.

Mas gracias sean dadas a Dios, que nos da la victoria por medio de nuestro Señor Jesucristo.

1 Corintios 15:57

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglucemia crónica, causada por la combinación de dos factores: una alteración relativa en la secreción de insulina por las células β pancreáticas y resistencia de los tejidos sensibles a la insulina para responder adecuadamente a ésta. A nivel mundial, el número de personas con DM se ha cuadruplicado en las últimas tres décadas, es la novena causa principal de muerte. Aproximadamente 1 de cada 11 adultos padecen de DM, la DM2 representa del 85 al 90% de los casos. **Objetivos.** Contribuir a mejorar el conocimiento sobre los factores de riesgo para DM2. **Métodos.** Se realizó una revisión de la literatura en diferentes bases de datos durante el período entre los meses de septiembre-octubre de 2021. Escogida la bibliografía, se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. **Resultados.** La patogénesis se debe a la interacción de factores genéticos con factores ambientales, como obesidad, estilos de vida sedentarios, dietas hipercalóricas, envejecimiento; así como condiciones patológicas que acompañan a la DM2, como la insulinoresistencia y disfunción de células β . **Conclusiones y recomendaciones.** El aumento masivo de la incidencia de DM2, determinado por la predisposición genética en interacción con factores medio-ambientales son los impulsores importantes de la epidemia mundial actual. Desarrollar estrategias de prevención desde la infancia, basadas en atención primaria en salud (APS), para promover el ejercicio, dietas saludables y acceso a servicios de salud, podrían retrasar o prevenir el desarrollo de DM2.

Palabras claves: diabetes mellitus tipo 2; resistencia a la insulina; obesidad; factores de riesgo; actividad física.

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease, characterized by chronic hyperglycemia, caused by the combination of two factors: a relative alteration in insulin secretion by pancreatic β cells and resistance of insulin-sensitive tissues to respond appropriately to it. The number of people with DM has quadrupled in the last three decades, it is the ninth leading cause of death, globally. Approximately 1 in 11 adults have DM, T2DM represents 85 to 90% of cases. **Objectives.** Contribute to improve knowledge about risk factors for T2DM. **Methods.** A literature review was carried out in different databases during the period between the months of September-October 2021. Once the bibliography was chosen, the most relevant information was selected according to the objective of the work. **Results.** The pathogenesis is due to the interaction of genetic factors with environmental factors, such as obesity, sedentary lifestyles, high-calorie diets, aging; as well as pathological conditions that accompany T2DM, such as insulin resistance and β -cell dysfunction. **Conclusions and recommendations.** The massive increase in the incidence of T2DM, determined by genetic predisposition in interaction with environmental factors, are the important drivers of the current global epidemic. Developing prevention strategies from childhood, based on primary health care (PHC), to promote exercise, healthy diets and access to health services, could delay or prevent the development of T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; obesity; risk factor's; physical activity.

ABREVIATURAS

AGL: Ácidos grasos libres

APS: Atención primaria en salud

DAG: Diacilgliceroles

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DMN: Diabetes mellitus neonatal

DMNP: Diabetes mellitus neonatal permanente

DMNT: Diabetes mellitus neonatal transitoria

ECV: Evento Cerebro-vascular

EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica

EROs: especies reactivas de oxígeno

EO: Estrés oxidativo

HC: Hormona del Crecimiento

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

HPA: Eje hipotálamo-pituitaria-adrenal

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IL-6: Interleucina 6

IR: Insulinorresistencia

IMC: Índice de masa corporal

JMAF: Jarabe de maíz alto en fructosa

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of the Adult

MAG: Monoacilgliceroles

METs: equivalentes metabólicos

MODY: Diabetes del adulto de inicio en la juventud

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PAI-1: Inhibidor-1 del activador del plasminógeno

PCR: Proteína C reactiva

RBP-4: Proteína transportadora de retinol tipo 4

RL: Radicales libres
SNC: Sistema Nervioso Central
SGLT: Cotransportadores de sodio/glucosa
TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa
Tyr: tirosina cinasa
TA: Tejido adiposo
TAB: Tejido adiposo blanco
TAP: Tejido adiposo pardo
TAV: Tejido adiposo visceral
TAS: Tejido adiposo subcutáneo
TAG: Triglicéridos
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome heterogéneo de carácter crónico-degenerativo e incurable pero tratable, que incluye un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglicemia crónica; de múltiples etiologías debido a alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, requiere un tratamiento integral a lo largo de la vida del paciente, no curable con los medios disponibles en la actualidad^{1, 2, 3}.

La compleja etiología de la DM es diversa, está influenciada por factores que influyen en el riesgo y evolución de la enfermedad, como la etnia, la obesidad, la dieta, el sedentarismo y la dislipidemia, pero tiene un fuerte componente genético. Los factores que contribuyen a la hiperglicemia pueden ser alteraciones en la secreción de insulina, resistencia periférica a la insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de ésta^{4, 5}.

A nivel mundial existe una elevada incidencia de DM2, la prevalencia en personas mayores de 18 años casi se ha duplicado de 4,7% a 8,5% desde 1980 al 2014, y los más afectados son los países de ingresos medianos y bajos. Entre los años 1995-2025 se ha estimado un aumento de 35% en la prevalencia, predomina en el sexo femenino y entre las edades de 45 a 64 años. Se ha observado que el riesgo de desarrollar DM2 es de 2 a 4 veces más alto en personas con menor ingreso y educación, que en aquellos con ingresos y educación más altos.^{6,7}

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), actualmente existen 463 millones de personas con diabetes, 1 de cada 11 adultos (entre los 20-79 años); 1 de cada 2 adultos con diabetes no está diagnosticado (232 millones de personas) y 1 de cada 5 personas con diabetes es >65 años (136 millones de personas). El 10% del gasto mundial en salud se gasta en diabetes (760.000 de dólares), 3 de cada 4 (79%) de las personas con DM viven en países de ingresos bajos y medianos, y 2 de cada 3 personas viven en zonas urbanas (310,3 millones)^{8,9}.

Esta epidemia de DM2 está fuertemente relacionada con cambios en el estilo de vida como la reducción de la actividad física y el ejercicio físico, mala alimentación y el aumento de los comportamientos sedentarios. Esto conlleva a un desequilibrio energético por el alto consumo calórico en relación al gasto energético, lo que induce un aumento del tejido adiposo (TA), la principal explicación del desarrollo de la obesidad. ¹⁰

Se ha demostrado que la reducción selectiva de tejido adiposo visceral (TAV) a través de intervenciones dietéticas y ejercicio, favorece a la reducción de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. También se demostró que mejora la actividad de la insulina, la tolerancia a la glucosa después de eliminar el tejido adiposo visceral, así como el descenso de la expresión de adipocinas secretadas por el TAV como el TNF- α y la leptina del tejido adiposo subcutáneo ¹¹.

DM2 es una enfermedad de alta prevalencia en los adultos, afecta la expectativa y calidad de vida no solo de la persona que la padece, sino que impone una gran carga económica a la familia y a los sistemas de salud. Se asocia con diversas complicaciones, causadas a largo plazo por alteraciones metabólicas, que significan una sustancial carga de morbilidad y mortalidad al paciente con diabetes, relacionadas con factores genéticos predisponentes y su interacción con otros factores de riesgo medio-ambientales ¹².

Cabe destacar que es un problema que establece un alto impacto económico y social, conlleva a disminución en la calidad de vida y pérdida de años de productividad debida a la mortalidad prematura y a la incapacidad laborar de los sujetos que la padecen, debido a complicaciones crónicas, por un mal control metabólico. En las últimas décadas el rápido aumento de la prevalencia de DM2, no pueden ser explicadas solo por factores genéticos, sino que los factores ambientales y cambios en los estilos de vida son esenciales para la comprensión de esta epidemia. ^{6,13,14}

Finalmente, para atenuar los problemas de la DM, las estrategias para la prevención y manejo incluyen cambios en los estilos de vida, aumento de la actividad física y las intervenciones dietéticas. El tratamiento integral de la DM se basa en cinco pilares fundamentales: educación, dieta saludable, actividad física, medicamentos (orales o inyectables) y automonitoreo. Sin embargo, los beneficios del ejercicio físico y su prescripción parecen estar infravalorados. Debemos integrar los cinco pilares del tratamiento de DM, para tener éxito ².

Esta revisión analiza los aspectos claves de la DM2, las funciones en la patogénesis de los principales factores de riesgo en particular la predisposición genética y su interacción con los factores ambientales como la obesidad, estilo de vida sedentario, la mala alimentación, la inflamación sistémica, entre otros de importancia.

1.1. Propósito y Objetivos

Propósito

- Contribuir a mejorar el conocimiento sobre la fisiopatología y la importancia de los principales factores de riesgo involucrados en la DM2 en la población adulta, con el fin de diseñar recomendaciones útiles para prevenir o detener su aparición en personas con un alto riesgo genético.

Objetivos

- Identificar los principales factores de riesgo medio-ambientales involucrados en el desarrollo de la enfermedad.
- Describir la prevalencia y mortalidad a nivel nacional e internacional de la DM2.
- Explicar la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

- 2.1. Diseño:** En el presente estudio científico se ha realizado una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos durante el período comprendido entre los meses de septiembre y octubre de 2021.
- 2.2. Estrategia de búsqueda:** Se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos, revistas científicas y revisiones bibliográficas relacionadas con el campo de la diabetes mellitus, utilizando palabras claves: diabetes mellitus tipo 2, factores genéticos, factores ambientales, obesidad, resistencia a la insulina, estilos de vida, sedentarismo y actividad física. Para ello se ha hecho uso de las bases de datos como Scielo, PubMed, Google Académico, Elsevier, BVS Honduras, revistas científicas como Diabetes Care de la American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA), libros de texto de medicina interna y páginas web oficiales como la OMS, OPS e IDF. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Se acotó la búsqueda de artículos sobre DM2 que estaban publicados entre enero de 2011 y octubre de 2021.
- 2.3. Criterios de inclusión y exclusión:** En la búsqueda de literatura se incluyó todo tipo de artículo aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales de la diabetes y de la salud. El principal criterio de exclusión fue que los artículos incluyeran información sobre factores de riesgo para la DM2 y las enfermedades cardiovasculares, así como el síndrome metabólico.
- 2.4. Extracción de datos:** Tras la búsqueda inicial se localizaron 160 artículos, pero se han excluido 55 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Para proceder a la selección se revisaron los resúmenes y en caso de ser necesario el artículo completo con el fin de decidir si la información estaba relacionada o no con nuestro objetivo.

2.5. Análisis de los datos: Una vez escogida la bibliografía, se procedió a extraer la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se estructuró en definición operativa de diabetes, clasificación, etiología de la diabetes mellitus, así como su epidemiología donde se estima la prevalencia de DM2 a nivel nacional e internacional y sus factores de riesgo. Se extrajo los factores de riesgo y estilos de vida no saludables asociados en la patogénesis de DM2, tales como: factores genéticos, obesidad, sedentarismo, dieta poco saludable y edad avanzada.

Las limitaciones de esta revisión bibliográfica derivan de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no se encuentra su contenido de forma gratuita.

3. DISCUSIÓN

3.1. Definición

La DM2 es uno de los desórdenes metabólicos más comunes a nivel mundial, es una enfermedad multifactorial y de carácter crónico, incluye un grupo de alteraciones originadas por la interacción de factores genéticos y factores ambientales, caracterizado por hiperglucemia crónica, causada por deficiencia de la secreción y/o acción de la insulina, disminución de la utilización de glucosa y aumento de ésta ^{1, 15, 16}.

Se asocia con complicaciones agudas (cetoacidosis y coma hiperosmolar), complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica, enfermedad vascular cerebral) y sistémicas, afecta a millones de adultos alrededor del mundo, lo que lo convierte en un verdadero problema de salud ^{1, 3}.

3.2. Clasificación

La DM se clasifica en base a su etiología y proceso fisiopatológico. Hay cuatro tipos de DM: a) DM tipo 1; b) DM tipo 2; c) DM gestacional y d) otros tipos de DM asociados a procesos específicos, entre ellos: enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis) defectos genéticos de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, lesiones pancreáticas, endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), infecciones, inducida por fármacos (glucocorticoides, neurolépticos, interferón α , pentamidina) o químicos y otros síndromes genéticos asociados con DM. ^{1, 17, 18, 19} (tabla 1).

TABLA 1
Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

Diabetes tipo 1 <ul style="list-style-type: none"> • Autoinmune • Idiopática
Diabetes tipo 2
Otros tipos de diabetes asociados a procesos específicos: <ul style="list-style-type: none"> • Defectos genéticos de la función de las células beta • Defectos genéticos en la acción de la insulina • Lesiones pancreáticas • Enfermedades del páncreas exocrino • Endocrinopatías • Inducida por fármacos o químicos • Infecciones • Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes • Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes
Diabetes gestacional

3.3. Etiología

3.3.1 Diabetes Mellitus tipo 1

La DM 1, representa de 5 al 10% de la diabetes, suele manifestarse en la edad infanto-juvenil (antes de los 30 años), su característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula β , lo que ocasiona deficiencia absoluta de insulina. Tal destrucción puede ser demostrado por la presencia de marcadores autoinmunitarios que incluyen: autoanticuerpos de células de los islotes (ICA), autoanticuerpos antiglutamato decarboxilasa (anti-GAD65), anti-insulina, anti-tirosina fosfatasa (IA-2 e IA-2 β) y transportador de zinc 8 (ZnT8). ^{1, 16, 18}

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es clasificada como DM1, se presenta de manera tardía en la edad adulta, generalmente en >35 años, aunque se describen casos a partir de los 25 años, ya que comparten aspectos fisiopatológicos, como la presencia de anticuerpos específicos, siendo el anti-GAD el de mayor prevalencia, a diferencia que en DM1 predomina ICA. La DM tipo LADA es considerada como la expresión de menor agresividad. ^{19,20}

3.3.2. Diabetes mellitus tipo 2

La DM 2, es la más común, representa el 90-95% de la diabetes, esta forma engloba a los individuos que tienen secreción defectuosa de insulina por las células β de los islotes pancreáticos, además de la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder adecuadamente y una respuesta secretora de insulina

compensatoria inadecuada. La insulina se encarga de la homeostasis de la glucosa, ésta depende de dos factores: secreción de insulina por las células β del páncreas y el grado de sensibilidad a los efectos de la misma por los tejidos sensibles. ^{10,16,18}

Investigadores clínicos no tienen claro aún la etiología específica de esta enfermedad, pero en base a hallazgos de autopsia sugieren que existen zonas isquémicas en el páncreas, en el hipotálamo anterior y en la médula oblongada lateral derecha, las cuales pueden estar relacionados con la etiología de esta enfermedad. ¹⁷

3.3.2.1 Isquemia del hipotálamo anterior

Evidencias experimentales y clínicas, sugieren que la causa primaria de la DM2 es de origen microvascular por una isquemia progresiva del hipotálamo anterior producida por la aterosclerosis. La aterosclerosis se caracteriza por un engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial, comienza desde la vida fetal y evoluciona lentamente durante la niñez y adolescencia, y se acelera en la vida adulta. Afecta a las arterias de mediano y gran calibre, principalmente la aorta, las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. ^{17, 21, 22}

A menudo se presentan las placas ateroscleróticas en lugares donde existen patrones de flujo complicados o alterados, como bifurcaciones, curvaturas y uniones, esto disminuye la perfusión del flujo, causando isquemia e infarto. ^{24, 25} Las razones por lo que una isquemia progresiva del hipotálamo sugiere que es la principal causa son las siguientes:

Un estudio reveló que la oxigenación cerebral disminuyó un 1,4% por década desde la edad adulta temprana, entre los 25 a 30 años y existe un paralelismo con la aparición de cambios ateroscleróticos en las carótidas supraclinoideas y sus ramas, esto puede desencadenar procesos bioquímicos y fisiopatológicos in situ (incremento del apetito, sed y secreción de hormona antidiurética) a través de dos vías descendentes: ^{17, 25}

- Una vía neuroendocrina que provoca activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) que incrementa la secreción de cortisol sanguíneo. Y una vía neural parasimpática, que provoca hipersecreción de jugo gástrico, jugo pancreático, bilis y de insulina, ocasionando incremento de la digestión de los alimentos ingeridos, lo que provoca hiperglicemia, incremento de lípidos y acumulación de tejido adiposo. ¹⁷

Siendo esta última la responsable de la resistencia de la insulina y de hiperinsulinemia, ya que el TA es considerado un órgano endocrino, es el responsable de la secreción del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) (secretado por adipocitos y mastocitos) y resistina (secretado por adipocitos), hormonas responsables de la resistencia a la insulina. ¹⁷

Por lo que neurocirujanos en base a experiencias, recomiendan un trasplante de epiplón sobre el quiasma óptico y horquilla carotídea para mejorar o revertir el deterioro vascular hipotalámico, para poder revascularizar esta zona isquémica. ¹⁷

3.4. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 1980 había 108 millones de personas con diabetes, aumentó a 422 millones en 2014; es decir, alrededor de 8.5% de la población mundial. A nivel mundial la prevalencia se ha incrementado en los últimos 20 años; casi se ha duplicado desde ese año, ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. La DM constituye una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura, a nivel mundial, el 11,3% de las muertes están causadas por la diabetes. ^{4, 26, 27}

Se estima que en las Américas 62 millones de personas viven con DM2. El 30-40% de personas con diabetes están sin diagnosticar y el 50 a 70% de casos en las

Américas no están controlados. En 2019, 463 millones de personas tenían diabetes mellitus tipo 2, se calcula que para 2045, el número de personas con DM2 aumentará a 700 millones. DM2 es responsable de 4,6 millones de muertes cada año, o una muerte cada siete segundos. ^{1, 26, 28}

La IDF y la OPS/OMS, estimaron que en Honduras se conocen como diabéticos aproximadamente a 700 a 900 mil personas entre los 20 a 79 años, lo que significa que alrededor del 7,3% padecen de esta enfermedad, con 1.911 muertes cada año y se estima que existen 133.000 personas con diabetes no diagnosticada. La DM2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud. ^{8, 29, 30}

En Honduras, para el 2015 se reportaron 495,011 persona con DM. Se estima que en nuestro país no han sido diagnosticados alrededor del 40 a 50% de personas con diabetes. En 2008, la DM representó el 6,5% de mortalidad hospitalaria, con una tasa de morbilidad de 776 por cada 100,000 habitantes a nivel hospitalario para el 2010. Estas cifras pueden diferir considerablemente debido a que no contamos con registros continuos de vigilancia epidemiológica. ^{8,9,31}

Si no se toman las medidas necesarias para frenar esta pandemia, irá en aumento alcanzando los 578 millones en el año 2030, cifra que alcanzará los 700 millones para 2045. Tres de cada cuatro personas que viven con diabetes (352 millones) están en edad activa (es decir, entre 20 y 64 años). Esto genera un impacto en la economía de los pacientes y de los sistemas de salud, generando un incremento paulatino en la productividad y desarrollo económico de las próximas décadas. ²⁷

Se realizó una aproximación de la carga económica del sector público de la DM en Honduras, para el 2015 se estimó un costo de L.2,445,066,494 y para el 2020 se calculó que tendría una carga económica de L.5,771,379,383. Además, la hipertensión arterial, como comorbilidad, una enfermedad crónica no transmisible, incrementa el gasto de la DM en 2.8 veces al año. ³²

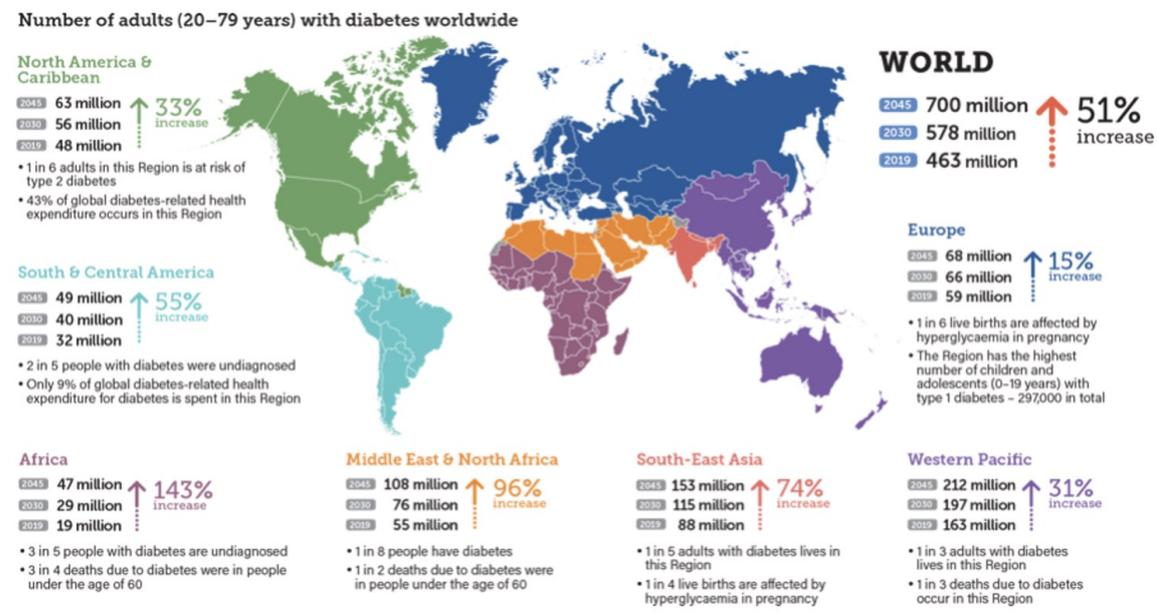
La prevalencia de la diabetes se encuentra en continuo aumento según la edad. La prevalencia es menor entre los adultos de entre 20 y 24 años de edad. Se estima que la prevalencia en el 2019 es de 19,9%, en adultos de entre 75 y 79 años, y se pronostica que aumente al 20,4% en 2030 y a 20,5% en el 2045. Su distribución por género según la IDF es un poco menor en mujeres que en varones (9,0% frente al 9,6%).³³

Según su distribución por país, en 2019, China, India y Estados Unidos son los países con el mayor número de adultos entre 20 y 79 años con diabetes. En África se estimó en el 2019 a 19,4 millones de adultos de entre 20 y 79 años con diabetes, representa una prevalencia regional de 3,9%. Se atribuyen 366.200 muertes a la diabetes, 9,1% en edades de entre 20 y 39 años y el 73,1% se produjeron en menores de 60 años.³³

En Europa se estiman 59,3 millones, representa el 8,9% y casi 465.900 muertes en adultos de entre 20 y 79 años (8,5%). En Oriente Medio y Norte de África su prevalencia fue de aproximadamente 54,8 millones en el 2019, su mortalidad fue de 418.900 muertes (16,2%). En América del Norte y el Caribe, se estima que viven 47,6 millones de personas con diabetes, el número de muertes atribuidas a DM en el 2019 fue de 301.700 (13,8% de las muertes).³³

En América del Sur y Central, su prevalencia en el 2019, es de 31,6 millones de adultos de entre 20 y 79 años (9,4%), Brasil registra el mayor número de adultos con diabetes. Se estima 243.200 muertes como resultado de la diabetes o sus complicaciones (12,5%). En el Sudeste asiático existen 87,6 millones de personas con DM, con 1,2 millones de muertes en 2019 (14,1%). En el Pacífico Occidental se estima a 162,6 millones (9,6%) de personas con diabetes, con 1,3 millones de muertes por diabetes (11%) entre adultos de 20 y 79 años.³³ Figura 1.

Figura 1. La diabetes por regiones



Fuente: Tomada de Atlas de la Diabetes de la FID. Federación Internacional de la Diabetes. Novena edición 2019.

3.5. Factores de Riesgos y Fisiopatología

La fisiopatología de la DM2 implica una interacción entre los factores genéticos y los factores ambientales. Los factores genéticos ejercen su efecto tras la exposición a una serie de situaciones medioambientales, como la obesidad (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$), estilos de vida sedentarios, las dietas altas en calorías, bajo peso al nacer, diabetes gestacional y la edad avanzada de la población, son impulsores de la epidemia de DM2, estos factores han cuadruplicado la incidencia y la prevalencia de la DM2.¹⁰

3.5.1. Factores genéticos

3.5.1.1. Diabetes poligénica

La DM2 se considera una enfermedad poligénica compleja altamente heterogénea. Los hijos de un padre o madre diabético tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 en un 40%, frente al riesgo existente en la población, de un 7%. En caso de que ambos padres sean diabéticos, el riesgo aumenta a un 70%. En gemelos homocigóticos si

uno de los hermanos presenta DM2, el otro hermano tiene un 70-90% riesgo de presentar DM. ^{1,34,35,36}

Se han asociado más de 70 genes para DM2, solo explican 10-20% de susceptibilidad genética a presentar esta enfermedad, se han identificado muchos genes que predisponen a la aparición de DM2, pero la forma que lo hacen sigue siendo enigmática. El gen TCF7L2, es el gen de susceptibilidad a la DM más importante identificado hasta la fecha, este aumenta el riesgo de diabetes 1,7 veces. Ahora se conocen más de 400 variantes genómicas asociadas con DM2 y sus rasgos cuantitativos relacionados. ^{37,38}

3.5.1.2. Diabetes monogénica

La DM monogénica es relativamente rara, se han relacionado más de 30 genes. Representa aproximadamente el 1-5% de los casos de DM, son resultado de mutaciones monogénicas, que reducen principalmente la función de las células β . Dos ejemplos de ésta son: La diabetes mellitus neonatal (DMN) y la diabetes del adulto de inicio en la juventud (MODY), resultan de mutaciones de genes para factores de transcripción u otras proteínas que regulan el desarrollo o la función del páncreas endocrino. ^{39,40}

3.5.1.2.1. Diabetes neonatal

La DMN se presenta dentro de los primeros seis meses de vida, en algunos casos persiste durante toda la vida (llamada DMN permanente [DMNP]), puede ser transitoria y desaparecer durante la infancia, pudiendo reaparecer más adelante (llamada DMN transitoria [DMNT]). Ocurre en aproximadamente 1 de cada 90.000-160.000 nacidos vivos. Rara vez se asocia a haplotipos de antígeno humano (HLA) o presencia de anticuerpos autoinmune como en el caso de DM1. Existen más de 20 causas genéticas conocidas para DMN. ^{39, 41}

3.5.1.2.2. Maturity-Onset Diabetes of the Young

Diabetes tipo MODY es una enfermedad monogénica y heterogénea, de inicio temprano (se presenta antes de los 25 años) causada por mutaciones que afectan a un solo gen involucrado en la función de las células β pancreáticas. Es el tipo más común de diabetes monogénica, representa del 1-5% de todos los casos de DM, se caracteriza por una herencia autosómica dominante, (pero se han reportado mutaciones de novo), falta de autoinmunidad de células o resistencia a la insulina. Hasta el momento, se han identificado 14 subtipos distintos MODY. ^{39, 42}

La diabetes monogénica muy frecuentemente es diagnosticada erróneamente como DM1 o incluso DM2, razón por lo que las personas con DMN o diabetes tipo MODY, que no van acompañada de anticuerpos autoinmunitarios de los islotes deben de ser evaluados genéticamente. Además esto beneficiaría a mejorar la terapia para un mejor tratamiento y seguimiento de su enfermedad. ³⁷

3.5.1.3. Origen étnico

Existen pruebas concretas de que el origen étnico y la raza y los determinantes sociales influyen en los resultados de los pacientes diabéticos. Siendo los japoneses, los hispanos y los nativos americanos los que tienen mayores riesgos de presentar DM2. Los asiáticos tienen mayor prevalencia sobre los caucásicos, en un 19% frente al 4%. Datos estadísticos sugieren que los adultos afroamericanos tiene 50% más probabilidades de padecer de DM2 que los caucásicos. ^{10, 43,44}

3.5.2. Factores ambientales

3.5.2.1. Obesidad

La obesidad se define como la acumulación excesiva o, la distribución anormal de grasa corporal, que se manifiesta como aumento de peso corporal asociado a una mayor distribución del tejido adiposo visceral (TAV). Se establece con el método más utilizado, el índice de masa corporal (IMC) que es peso/talla² (kg/m²), con un IMC ≥ 30 . Ha surgido un término nuevo, la “diabesidad” acuñado por Paul Zimmet

y col. en el año 2001 y hace referencia a la estrecha relación entre obesidad y la diabetes, las dos epidemias del siglo XXI, es un fenómeno frecuente.^{45, 46, 47, 48}

La obesidad es una de las mayores problemáticas del siglo XXI, constituye un problema de salud mundial y se asocia al desarrollo de comorbilidades, el cual es importante considerar puesto que reduce la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. El impacto que tiene la obesidad en el riesgo de DM2 es realmente grave y el aumento fatídico de casos de DM2 en los últimos años se debe en gran medida al aumento concomitante de la obesidad.³⁷

Se estima que entre 60-90% de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad antes del diagnóstico de DM2. Según los últimos datos del Informe Nacional de Estadísticas de Diabetes (2017), el 87,5% de los adultos con diabetes tienen sobrepeso u obesidad. Un análisis de dos cohortes informó que por cada dos años adicionales de una persona con sobrepeso hubo un 9% de riesgo de desarrollar DM2. Y en paciente con obesidad, el riesgo aumentó al 14%.^{15, 28,44}

La obesidad conduce al exceso de almacenamiento de TA y a la desregulación de la señalización de los adipocitos. De hecho, el TA participa en muchos procesos biológicos entre ellos, la inmunidad, control del tono vascular, coagulación, angiogénesis, regulación del apetito, homeostasis del peso corporal y metabolismo de glucosa y lípidos. Hay dos tipos de tejido adiposo: blanco (TAB) y pardo (TAP). El TAP, está especializado en la termogénesis adaptativa, disipando la energía en forma de calor, está presente principalmente en los niños.^{10, 28, 49}

El TAB constituye la mayoría del TA y se localiza en todo el cuerpo, se subdivide en: TA visceral (TAV) y TA subcutáneo (TAS). Siendo el visceral el que está relacionado con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. El papel crucial del TAB es el almacenamiento de ácidos grasos en forma de triglicéridos (TAG) y de esta forma atenuar el efecto dañino de los ácidos grasos libres (AGL) y evitar su depósito ectópico. Los AGL dentro de la célula son tóxicos, por lo que se almacenan en forma de TAG dentro de gotas lipídicas para neutralizar su efecto.⁴⁹

La acumulación grasa dentro del adipocito depende del balance entre la lipogénesis y su lipólisis. La lipogénesis (síntesis de ácidos grasos o TGA) principalmente ocurre en el tejido adiposo e hígado, estimulado por una dieta alta en hidratos de carbono y por la acción de la insulina. Este proceso es inhibido por el ayuno y la presencia de ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y omega 6).⁴⁹

El efecto de la lipólisis es estimulado por el glucagón, catecolaminas, hormona del crecimiento y cortisol, e inhibida por la insulina. Durante la lipólisis las gotitas de TGA son hidrolizadas liberando a la sangre un diacilglicerol (DAG) más un AG, monoacilglicerol (MAG) más dos AG, o bien tres AG y un glicerol. Es estimulada en períodos de estrés metabólico (ejercicio prolongado y ayuno) para utilizarse como fuente de energía en otros tejidos.^{10, 49, 50}

El TA es considerado un órgano endocrino, no solo un reservorio de calorías; dentro de las moléculas producidas y secretadas por los adipocitos se encuentran el TNF- α , la leptina, la resistina, la adiponectina, el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), IL-6, la proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP-4), entre otras, conocidas como adipocinas. Estudios experimentales han revelado que las hormonas y citocinas producidas por los adipocitos ejercen efecto sobre el sistema nervioso central (SNC), hígado, músculo y hueso, entre otros tejidos.⁵¹

El TA se compone no solo de adipocitos, sino que también de estroma (tejido conectivo reticular de soporte para los adipocitos, vascularización e inervación), células como macrófagos, pericitos, preadipocitos, células T, células mesenquimales. En la actualidad, se consideran al menos 600 factores bioactivos como adipocinas, se desconocen la función, modo de acción o señalización de muchas de ellas. Siendo así, la leptina, adiponectina y el TNF- α , las más estudiadas actualmente, para intentar comprender su función en la obesidad y la DM2.⁵²

La leptina, es una proteína plasmática producida y liberada por los adipocitos del TAB en proporción a la adiposidad, actúa sobre el hipotálamo para suprimir el

apetito, disminuyendo la ingesta de alimentos. Su concentración plasmática varía acorde al ritmo circadiano y se encuentra regulado por hormonas, aumentan con la insulina, glucocorticoides y TNF- α y decrecen durante el ayuno. ^{53, 54, 55}

La adiponectina, liberada por los adipocitos del TAB en proporción inversa a la adiposidad. Incrementa la entrada y oxidación de ácidos grasos en el músculo e inhibe la gluconeogénesis hepática. Se encuentra disminuida en sujetos con obesidad y aumenta con la pérdida de peso y el uso de tiazolidinedionas, por lo que aumenta la sensibilidad a la insulina preferentemente en el músculo esquelético. La adiponectina inhibe la producción de IL-6 y TNF- α . ^{53, 54}

La citoquina TNF- α , es una potente hormona pro-inflamatoria secretada por macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T y B, células NK y en adipocitos en menor grado. La expresión de TNF- α se encuentra aumentada en sujetos obesos y con resistencia a la insulina y disminuye con la pérdida de peso. El TNF- α induce IR atenuando la fosforilación de IRS-1 en el músculo esquelético y TA, estimula la lipólisis y secreción de AG del TA y también disminuye la adiponectina. ^{49, 56}

Las adipocinas son fundamentales en la homeostasis de la glucosa, ya que modulan la sensibilidad a la insulina. Las funciones de las adipocinas se pueden dividir en dos categorías: las que estimulan (leptina y adiponectina) y las que inhiben (TNF- α , resistina, IL-6, RBP-4) la sensibilidad a la insulina. Las alteraciones causadas por la obesidad se resumen de la siguiente manera: los niveles de leptina aumentan y la adiponectina disminuye. La hiperleptinemia provoca disminución de la sensibilidad a la insulina resultado de insensibilidad de los tejidos diana a la leptina. ⁵⁴

Al mismo tiempo los niveles de AGL y las adipocinas inhibitorias aumentan en la obesidad. Además, los adipocitos secretan moléculas quimioatrayentes y reclutan macrófagos en el tejido adiposo, estos macrófagos secretan TNF- α lo que contribuye a su elevación. El resultado de todos estos cambios es el aumento del

apetito con la disminución patológica de la sensibilidad a la insulina en los tejidos sensibles.⁵⁴

El aumento del TAV (se encuentra rodeando las vísceras, en la cavidad abdominal), por medio de su drenaje por la circulación portal, conduce a los ácidos grasos que se liberan por el proceso de lipólisis lleguen directamente hacia el hígado provocando inhibición de la acción de la insulina, disminuyendo la oxidación de la glucosa y su utilización muscular, esto aumenta la producción hepática de glucosa y de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), además de un efecto lipotóxico sobre la célula beta, lo que podría explicar la IR.⁵¹

La lipotoxicidad, se refiere a los efectos deletéreos del exceso de los AG y la acumulación de grasa ectópica en células distintas al adipocito. Los lugares más frecuentes son el músculo esquelético, el hígado, donde puede originarse la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), el corazón y en las células β pancreáticas, que provocan apoptosis o disfunción orgánica.^{50,57}

Es importante tener en cuenta el depósito ectópico de AG en el músculo esquelético, dado que este tejido es el responsable de la utilización del 30% de la glucosa, y entre el 70-90% de la respuesta de la insulina. El músculo esquelético es considerado el factor extra-pancreático más importante en el desarrollo de DM2. En condiciones fisiológicas, la insulina estimula la síntesis de glucógeno muscular al mejorar la captación de glucosa del plasma. Procesos que alteren el metabolismo de la glucosa en este tejido contribuyen al desenvolvimiento de IR y DM.^{10, 57}

La glucosa que no es captada por el músculo esquelético es redirigida al hígado, causando más lipogénesis hepática y mayor producción y secreción de VLDL más grandes y cargados de TGA, llamados VLDL1. La excesiva acumulación de lípidos en el hígado, reduce la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis y activar la síntesis de glucógeno. Todo ello favorece a la acumulación de lípidos en el hígado, de forma crónica esto conlleva a la aparición de EHNA, puede llegar a desarrollar cirrosis y progresar a cáncer hepatocelular y muerte.⁴⁹

Existe evidencia experimental y clínica que la obesidad conlleva al organismo a un estado proinflamatorio crónico de bajo grado, esto contribuye con la IR y disfunción metabólica sistémica. Personas obesas contienen macrófagos activados dentro del TA que secretan citocinas inflamatorias como la IL-1 β , esta provoca una translocación del GLUT-4, y contribuye a la hiperglucemia. Los pacientes con DM2, tienen niveles elevados de IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 y otras citocinas importantes tanto en monocitos como en macrófagos. ^{10, 48,50}

3.5.2.2. Fisiología de la insulina

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos, consta de dos cadenas polipeptídicas, A y B, de 21 y 30 aminoácidos, producida y secretada únicamente por las células β del páncreas. Su liberación es indispensable para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, su liberación es inducida en respuesta a la elevación de glucosa (>70mg/dL), aminoácidos, cuerpos cetónicos, ácidos grasos, por activación del receptor β 2-adrenérgico y estimulación del nervio vago. ^{37, 48, 58, 59}

Todas las células del cuerpo tienen receptor de insulina (INSR), pero son más abundantes en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La insulina ejerce sus efectos fisiológicos al unirse a su INSR en la membrana plasmática de las células diana, es un receptor heterotetramérico, con actividad tirosina cinasa formado por dos subunidades α extracelulares y dos subunidades β transmembrana e intracelulares conectadas por puentes disulfuro, ambas de dominio tirosina cinasa, que se activan por autofosforilación ^{58, 60, 61}

Al acoplarse la insulina a su receptor en las subunidades α , se activa la tirosina cinasa del receptor (Tyr), que conlleva una activación catalítica y autofosforilación de gran número de residuos de Tyr de la subunidad β , activan una cascada de señales intracelulares, que inducen la migración de los transportadores de glucosa

(GLUT) desde los depósitos intracelulares a la superficie celular, que facilita la entrada de la glucosa a través de la membrana celular. ^{62,63}

La homeostasis de la glucosa implica tres procesos: absorción de la glucosa por el intestino delgado; ingreso y consumo de glucosa por los tejidos corporales, y la producción de glucosa hepática. Para que estos procesos se lleven a cabo, es necesario que la glucosa ingrese a la célula. Pero la membrana celular no es permeable a moléculas de glucosa, es necesario una proteína transportadora, existen tres tipos: cotransportadores de sodio/glucosa (SGLT), los transportadores de difusión facilitada (GLUT) y la familia de transportadores dulces (SWEET). ^{64,65}

Dentro de la familia de los co-transportadores SGLT, se conocen seis isoformas (SGLT1-6), son simporte, mueve al mismo tiempo y en mismo sentido iones sodio (Na⁺) y moléculas de glucosa. Localizados en el epitelio del intestino delgado y el epitelio de los túbulos contorneados proximal y distal, existen otros sitios no esclarecidos. Su función es la absorción rápida de esta molécula desde el íleon al sistema portal y reabsorción de glucosa filtrada en el glomérulo de regreso al torrente sanguíneo. ⁶⁵

El principal transportador de glucosa es el GLUT, se han descrito 14 hasta la fecha, son uniporte, transportan glucosa a favor de su gradiente de concentración. El GLUT 1 y 3 se encuentra en eritrocitos, células neurales, placenta, riñón y músculo. El GLUT-2 en células pancreáticas y hepáticas. El GLUT-4 se encuentra en los tejidos sensibles a la insulina, en las células del músculo estriado y cardíaco y tejido adiposo. Presenta una alta afinidad por la glucosa, son sensibles a la insulina, al ejercicio físico y a la hipoxia. ^{64, 65, 66}

La translocación de GLUT4 de las membranas intracelulares a la superficie celular estimulada por la insulina, es fundamental para la absorción de glucosa por las células. El GLUT4 se almacena en el citoplasmas en vesículas sensibles a la insulina (VSI), es una propiedad característica de las células musculares y grasas. La respuesta de este mecanismo es la restauración de los niveles de glucosa en

plasma después de los aumentos posprandiales, y existe una alteración en estados patológicos como la resistencia a la insulina y DM2. ⁶⁷

3.5.2.3. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer su acción biológica, una situación en la que se requieren cantidades mayores de insulina a las normales para producir una respuesta biológica normal, lo que induce una hiperinsulinemia compensadora para mantener normoglucemia. Se ha descubierto recientemente que el depósito de diacilglicerol y ceramidas en el músculo esquelético y TA altera la translocación del GLUT4 y produce un estado inflamatorio que conduce a la IR. ^{60, 62, 64, 65}

Siendo así, la resistencia a la insulina se debe a un deterioro en uno o más de estos pasos de este proceso en los tejidos dianas, lo que induce una hiperinsulinemia compensadora para mantener la normoglucemia. Pero a lo largo de los años, el páncreas se agota y los niveles de glucosa comienzan a aumentar, una vez esto se mantiene, la hiperglucemia tiene un efecto tóxico sobre las células de los islote pancreáticos (glucotoxicidad) y se ha demostrado que altera la función quinasa del receptor de insulina. ^{62,63}

La IR adiposa conduce a una alteración en la supresión de la lipólisis, además de una alteración en la captación de la glucosa, y una liberación mayor de AGL en el plasma incluso en presencia de niveles altos de insulina, que estos se acumulan en otros tejidos como músculo o el hígado. En el caso del hígado, da como resultado una señalización deficiente de insulina que promueve la gluconeogénesis hepática y altera la respuesta de la insulina estimulada por glucosa. ¹⁰

La IR es altamente prevalente, es una de las primeras manifestaciones de DM2, es causada principalmente por factores ambientales y de estilos de vida, pocas variantes genéticas están asociadas. Se estima que un tercio de la población adulta occidental la presenta. Está sumamente relacionada con los estilos de vida, tales

como la obesidad por lo explicado anteriormente, el sedentarismo y una dieta desequilibrada. No es considerada una enfermedad, sino una condición patológica presente en el desarrollo de diversas patologías, no tiene síntomas específicos. ^{68,69}

3.5.2.4. Disfunción de células β pancreáticas

DM2 se caracteriza por dos alteraciones patológicas principales: resistencia a insulina en tejidos periféricos y alteración de la secreción de insulina por una disfunción o pérdida progresiva de las células β . Esto se genera por una alta demanda de insulina, el páncreas ya no es capaz de compensar la resistencia a la insulina con expansión compensatoria de la célula β e hiperinsulinemia. Este proceso conduce gradualmente a la pérdida de masa de células β , que se atribuye a un aumento de la apoptosis de las células β . ^{70,71}

Está bien establecido que la DM2 se debe a la disfunción progresiva de la secreción de insulina, por una estimulación excesiva de las células β pancreática, que puede hacer frente eficazmente a la resistencia a la insulina por un aumento compensatorio en la masa de células β , hasta que sobrevenga la hiperglucemia, lo que las lleva al agotamiento. Por decirlo así, las células β se agotan cuando no pueden mantener la homeostasis de la glucosa (<125 mg/dL en ayunas). ^{58,72}

En los islotes pancreáticos normales, debido a la hiperglucemia crónica existe un aumento persistente de la excitabilidad de la membrana y un aumento permanente de Ca^{2+} , posible factores clave en el deterioro de la función de las células β que al final conducen a la muerte de la célula β . Sin embargo, el entendimiento actual de la muerte de células β , ha sido cuestionada recientemente, si de verdad existe reducción de la masa de células β , por la demostración reciente de pérdida de identidad madura y desdiferenciación celular. ^{66,70}

La hiperglucemia resultante tiene efectos nocivos en muchos tejidos, incluidas las células pancreáticas. Además, existe una secreción aberrante de glucagón como resultado de cambios en la función y/o masa de las células de los islotes

pancreáticos, se ven afectadas las células α pancreáticas, contribuyendo así a la hiperglucemia. Algunos estudios describen un aumento de las células α , cuanto mayor es la IR, mayor es la masa de células α .^{65,73}

Por medio de un estudio realizado en modelos roedores diabéticos, se observó que tras la exposición a hiperglucemia inducida durante 4 semanas, provocó cambios notorios en la morfología de los islotes, además hubo una disminución dramática en las células insulino positivas, el número de gránulos de insulina se redujo considerablemente, y un aumento de las células glucagonas positivas. No hubo indicios de ningún cambio apoptótico o estrés metabólico, los cambios morfológicos se limitaron a las células β , no se observaron en células α adyacentes o células δ .⁷⁴

Además, se demostró que la terapia inmediata con insulina después de 4 semanas de hiperglucemia, previno los cambios morfológicos asociados con la diabetes. Fue aún más notablemente, la reversión por completo de los cambios ultraestructurales después de 4 semanas de terapia con glibenclamida. Estos datos indican, que los cambios morfológicos observados en las células β de los animales se deben a hiperglucemia y/o hiperinsulinemia y, lo más importante, sugiere que la masa funcional de células β se puede restaurar inmediatamente se logra la euglucemia.⁷⁴

Es de importancia recalcar que las células de los islotes presentan plasticidad al alterar su compromiso endocrino. Por ejemplo, cambiando la secreción de glucagón a la secreción de insulina (transdiferenciación) o, de un estado secretor activo a un estado en reposo no secretor (desdiferenciación), por la exposición a altos niveles de glucosa causando cambios en la expresión génica. Además, en estudios humanos, no se han encontrado evidencia de replicación o apoptosis de células β . Este tema sigue siendo un tema de investigación activa.^{72, 75}

3.5.2.2. Actividad física – Sedentarismo

La práctica de actividad física en la población es cada vez menos frecuente, esto conlleva al sedentarismo, sumándole hábitos de mala alimentación han provocado el aumento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Se estima que más del 50% de los casos de DM2 podrían prevenirse o retrasarse con cambios en el estilo de vida. Especialmente, la actividad física y el ejercicio se reconocen como intervenciones primarias para prevenir y controlar la DM2. ^{76,77}

El comportamiento sedentario se define como cualquier comportamiento despierto caracterizado por el gasto energético por debajo de 1,5 equivalentes metabólicos (METs) mientras se está sentado, reclinado, acostado, en actividades de ocio, laborales o de transporte. Posee efectos negativos para la salud, se asocia con un menor control de la diabetes, resistencia a la insulina y un mayor riesgo de comorbilidades producidas por la DM2. ⁷⁸

La actividad física y el ejercicio, son dos términos que representan comportamientos distintos. La OMS define la actividad física como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, con el consiguiente consumo de energía”. Puede incluir actividades de la vida diaria, incluyendo trabajo, ocio, ejercicios y deportes. Y el ejercicio se define como una “actividad física planificada, estructurada y repetitiva realizada con una meta, y de intensidad suficiente para conducir a una mejor condición física”. ^{77,79}

Los principales tratamientos para un control de la glucemia en la DM2 son la actividad física a través del ejercicio, terapia dietética, restricción del consumo de tabaco y alcohol, y la farmacoterapia. Se recomienda que los adultos con diabetes realicen un mínimo de 150 minutos por semana de actividades físicas aeróbicas de intensidad moderada a vigorosa, así como ejercicio de resistencia 2-3 veces por semana para un manejo óptimo de su enfermedad. ^{79, 80}

El vínculo de la obesidad y DM2 constituidos por comportamientos sedentarios por reducción de la actividad física, se asocian a un aumento de marcadores inflamatorios, las moléculas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-1 β , proteína C reactiva (PCR) o TNF- α se liberan a la circulación e inducen un estado de inflamación metabólica. El aumento de la actividad y el ejercicio regular mejoran la producción de citocina antiinflamatorias como el antagonista del receptor IL-2(IL-1Ra) y el receptor de TNF soluble (s-TNF-R) que son antagonistas del TNF- α y IL-1.¹⁰

El principal factor protector de la diabetes es evitar o corregir la acumulación de grasa visceral y ectópica, para reducir la producción de citocina proinflamatorias. La terapia de ejercicio promueve la utilización de glucosa y AGL por parte del músculo esquelético y mejora la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Además, inducen una respuesta de defensa celular, disminución de marcadores de daño por estrés oxidativo y también activación de vías antiinflamatorias a través de la señalización Nrf2, que aumentan la expresión de enzimas antioxidantes.^{81,82}

El músculo esquelético es el órgano mayor consumidor de glucosa, en reposo o estado postprandial, es el encargado de metabolizar aproximadamente el 80% de la glucosa sanguínea. Absorbe glucosa a través de dos vías principales: insulino dependiente y no insulino dependiente. Durante el ejercicio, la entrada de glucosa es no insulino dependiente, sino que facilitada por la contracción muscular.^{83,84}

Se ha establecido que uno de los mecanismos de insulinoresistencia en DM2 es la disminución de la expresión de GLUT4 en el músculo. En los últimos años, investigadores han descubierto que el ejercicio a largo plazo puede aumentar significativamente la expresión de la proteína GLUT4 en las células del músculo esquelético y promover su translocación a la membrana celular, lo que aumenta la absorción y el transporte de glucosa.⁸³

Las contracciones musculares aumentan la absorción de glucosa muscular, las contracciones estimulan la translocación GLUT4 en el sarcolema y en las

membranas del túbulo T a través de un mecanismo molecular distinto al de la insulina, que aún no se entienden bien. Sin embargo, estas dos vías convergen en sus partes distales, y existe una serie de moléculas de señalización involucradas en la translocación GLUT4 que se activan tanto por la insulina como por las contracciones musculares.⁸⁵

Asimismo, se ha demostrado que realizar ejercicio de resistencia (entrenamiento con peso) puede agrandar el área transversal de los músculos del cuádriceps, lo que aumenta los receptores de insulina, mejora la sensibilidad a la insulina y facilita los efectos fisiológicos de la insulina. Al realizar ejercicio, la glucosa y los lípidos acumulados se consumen gradualmente, lo que reduce la lipotoxicidad y glucotoxicidad de las células β , reduciendo así la inflamación pancreática y lesión por estrés oxidativo en el tejido.⁸⁶

Por último, la irisina, la nueva mioquina descubierta en el año 2012 por Boström y cols, llamada así por "Iris" la diosa griega de la mensajería. Es una hormona polipeptídica pequeña de 112 aminoácidos, secretada en el músculo esquelético y en menor medida en el TAB, glándulas salivales, piel, hígado, riñón y músculo cardíaco, como producto de la fibronectina III teniendo en su dominio la proteína 5 (FNDC5), su secreción es ejercicio dependiente. La irisina se estudia como una posible diana terapéutica para la prevención y tratamiento de la DM2 y obesidad.⁸⁷

La irisina, secretada por el músculo en respuesta al ejercicio de resistencia (el ejercicio aeróbico no mostró ningún efecto), se encuentra significativamente disminuida en personas con DM2, por lo que la irisina está involucrada en la homeostasis de la glucosa, mejorando la tolerancia a la glucosa. Además posee efectos anti envejecimientos, entre ellos: mejora la función cognitiva, neurogénesis, alargamiento de telómeros, también posee efectos antitumorales.⁸⁸

3.5.2.6. Dieta poco saludable

3.5.2.6.1. Dieta occidental

Una dieta occidental, se caracteriza por ser hipercalórica, es alta en carbohidratos (fructosa, sacarosa) y grasas saturadas/trans, baja ingesta de verduras, legumbres y frutas. Genera hiperglucemia, hiperinsulinemia, inflamación, incremento de peso corporal y acumulación de tejido adiposo, hipertrigliceridemia, hiperleptinemia, resistencia a la insulina e incremento de los AGL, factores que pueden llevar al desarrollo de la obesidad. Esto induce un aumento en las especies reactivas de oxígeno (EROs), lo que conduce a una generación de moléculas inflamatorias y esto induce a un estrés oxidativo (EO).^{10,87}

Estudios clínicos han demostrado que la DM se asocia fuertemente a EO. El EO produce un control glucémico deficiente. La hiperglucemia altera la función de las proteínas, con el aumento de la peroxidación de lípidos y proteínas se generan EROs; por la disminución de la hemoxigenasa-1 que afecta las células β del páncreas. Las EROs son capaces de interactuar con los sustratos implicados en la señalización intracelular de insulina, esto produce una adipogénesis anormal, aumentando la inflamación y mayor transporte de lípidos en la sangre.^{88, 89}

Una dieta alta en glucosa proporciona metabolitos como NADP y FADH₂ que contribuyen a la formación de EROs, contribuyendo a la activación del factor de transcripción NF κ B proinflamatorio. También al metabolito acetil-CoA, necesario para la lipogénesis de-novo como el palmitato, que participa en la acumulación de grasa ectópica y a la lipotoxicidad.⁹⁰

La dieta en una persona con DM2 juega un papel valioso en el logro de la pérdida de peso. Alcanzar las metas glucémicas solo con la dieta es difícil, por lo que es necesario ciertos cambios en los estilos de vida como el ejercicio y la farmacoterapia. La ingesta calórica de un adulto oscila entre 1.600 y 2.000 calorías por día en mujeres y 2.000 a 2.600 calorías en hombres, el rango menor para un adultos sedentarios y el rango mayor para adultos activos.⁹¹

Los factores dietéticos que muestran una relación convincente con DM2 son el aumento del consumo de carne roja y procesada, mayor ingesta de hierro hemo, bebidas endulzadas con azúcar, consumo excesivo de alcohol, entre otras. Se recomienda un consumo de productos integrales porque tienen una alta concentración de fibras, que retrasan el vaciado gástrico, lo que ralentiza la liberación de glucosa a la sangre. Esto podría mejorar la sensibilidad a la insulina debido a que reduce la respuesta a la insulina postprandial. ¹⁴

3.5.2.6.2. Dieta hipocalórica

El tratamiento dietético de la obesidad se trata de una dieta moderadamente hipocalórica equilibrada, con el objetivo de conseguir una pérdida de peso mantenida, se entiende como aquella dieta que genera un déficit calórico entre 500-1.000kcal/día. Este tipo de dieta contiene entre 1.000-1.200 kcal/día en mujeres y 1.500-2.000 kcal/día en hombres. La pérdida de peso recomendada es el 8% del peso en los primeros 6 meses, aproximadamente 0,5-1 kg por semana. ⁹²

La AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) recomiendan educación nutricional con el fin de mantener un peso saludable. (Tabla 1). En pacientes con obesidad o sobrepeso debe limitar la ingesta de calorías con el fin de reducir entre un 5 a 10% de su peso corporal, con una dieta con énfasis en alimentos como granos enteros integrales, semillas, nueces, carnes magras, frutas, verduras, vegetales y leguminosas. ⁹³

Cuadro 1. Recomendaciones energéticas y de macronutrientes para los pacientes con DM.

	NOM-015	ADA	AACE	IDF
Energía	Disminuir 250-500 cal/día IMC \geq 30 kg/m ² 20-25 kcal/día	Disminuir 500-750 cal/día para lograr una pérdida de peso del 5%	Reducción calórica en pacientes con IMC \geq 25 kg/m ²	Disminuir 500-600 cal/día en pacientes con IMC \geq 25 kg/m ²
Hidratos de carbono	50-60% < 10% simples Fibra 14 g/1000 kcal	< 55% Uso de IG y CG Fibra 14 g/1000 kcal Uso de edulcorantes	45-65% Disminuir el consumo de alimentos con alto IG	50-55% Alto contenido de fibra Alimentos con bajo IG
Proteínas	15%	15-20%	15-35%	15%
Grasas	30% 7% saturadas 15% monoinsaturadas 200 mg/día colesterol	25-30% 7% saturadas < 200 mg/día de colesterol	25-35%	30-35% 15-20% monoinsaturadas

ADA: American Diabetes Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; IDF: International Diabetes Federation; IG: índice glucémico; CG: carga glucémica

Fuente: Tomada de Pérez-Cruz E. Estrategias nutricionales en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(1):50-60.

3.5.2.6.3. Azúcares adicionados

Los azúcares aportan 4kcal/g y se encuentra en bebidas azucaradas, cereales para el desayuno, dulces, golosinas, pasteles, galletas, entre otros. Su consumo excesivo se asocia a enfermedades como sobrepeso, obesidad, alteraciones hepáticas, dislipidemias, insulinoresistencia, las cuales tienen un papel en la patogénesis de la DM. También se asocia con otras condiciones como enfermedades cardiovasculares, caries dental, y algunos cánceres como pulmón, mama, colorrectal y próstata.⁹⁴

Se recomienda limitar la ingesta de sacarosa y jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF). El consumo elevado de fructosa (>50 g/día) tiene dos efectos en el metabolismo de los lípidos: estimula la lipogénesis de novo (síntesis de TAG a partir de fuentes no lipídicas) e inhibe la β -oxidación de los ácidos grasos, se da por un incremento de malonil CoA, se detiene el ingreso de AG a la mitocondria y por tanto su oxidación, aumentando los AGL. Además, puede acelerar el metabolismo de las bases purínicas, aumentando la concentración de ácido úrico.^{95,96}

En una dieta habitual saludable de 2.000 kcal/día, el consumo de azúcares adicionados recomendado por la OMS es menos del 5% de las calorías, principalmente de fructosa natural que se encuentra en frutas y la miel. American Heart Association (AHA) recomienda una ingesta de azúcares añadidos: no más de

100 kcal/día o 6 cucharaditas para las mujeres, no más de 150 kcal/día o 9 cucharaditas para los hombres y limitar el consumo de bebidas azucaradas a 450 calorías por semana o 36 onzas. ^{97,98}

Es importante limitar las bebidas azucaradas, dado que aportan de 220 a 400 calorías extra al día. El consumo ocasional de refrescos aumenta un 15% la probabilidad de padecer de sobrepeso y obesidad. Aumenta a 27% si el consumo corresponde a más porciones a diario. Su consumo debería ser esporádico o nulo, en vista de que tiene un alto aporte energético en la dieta, y carece o tiene bajo aporte de otros nutrientes, se recomienda reemplazarla por agua. ^{94,95}

3.5.2.6.4. Vitamina D, Calcio y Zinc

Se ha estudiado el papel de la vitamina D y la ingesta de calcio en la dieta, ya que se ha discutido que se asocian a un riesgo de desarrollar DM2. La vitamina D dentro de sus funciones no esqueléticas, desempeña un papel en la homeostasis de la glucosa por su asociación con la secreción de la insulina, sensibilidad a la insulina y la inflamación sistémica. ^{99,100}

Estudios observacionales han demostrado un vínculo entre el consumo de leche/lácteos enriquecidos con calcio (3-5 raciones/día) y menor riesgo de padecer de diabetes en un 14%. Una alteración en los niveles de calcio contribuye a IR al dañar la señalización de transducción de la insulina a nivel periférico. Es esencial una adecuada ingesta de calcio para el funcionamiento correcto de muchos sistemas del cuerpo. ^{99, 100,101}

El calcio interviene en la regulación del peso corporal porque disminuye la hormona paratiroidea y 1,25-dihidroxi-colecalciferol, esto favorece a la disminución de la concentración de calcio intracelular y promueve la lipólisis y aumenta la excreción fecal de ácidos grasos por lo que existe pérdida de energía por heces. Investigaciones concluyen que el incremento de 300mg de calcio diario es

necesario para conseguir una pérdida de peso de 3kg en adultos en la grasa corporal. ¹⁰¹

Así como la ingesta de zinc, que puede tener una función de reducir el riesgo de DM2. El zinc desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y a su utilización por el músculo esquelético y el tejido adiposo. El zinc estabiliza los hexámeros de la insulina y de la reserva pancreática, su deficiencia se asocia a resistencia a la insulina. Además, actúa como antioxidante evitando la aparición de complicaciones mediadas por el EO. Su deficiencia en un paciente con DM2 es por la presencia de hiperglucemia que produce pérdidas urinarias de zinc. ^{93, 99,100}

La vitamina D tiene un papel importante en el mantenimiento de la función de la célula B, podría ser por la activación del receptor de vitamina D en la célula B. El calcitriol interactúa con diferentes receptores que se encuentran en la membrana plasmática, que regulan el flujo de calcio en la célula B, puede influir en la secreción de insulina al regular la apertura y cierre del canal de calcio. Razón por la cual el calcio es esencial para la secreción de insulina. Por tanto, la deficiencia de vitamina D puede alterar la secreción de calcio en la células B. ^{91,102}

3.5.2.6.5. Hierro

Los niveles altos de hierro hemo se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM2, su asociación podría explicarse por el hecho de que la carne roja es la principal fuente dietética de hierro hemo. El hierro es un cofactor para la oxidación del combustible y el transporte de electrones, si no se regular podría causar daños oxidativos por la formación de EROs, que desembocan en inflamación y daños en el ADN. ^{14,103}

Las EROs pueden causar insuficiencia de células β , así como resistencia a la insulina. Las células β son particularmente sensible a EROs por la baja expresión de antioxidantes como la catalasa y la enzima superóxido dismutasa 2 (SOD2). Estos EROs puede causar disfunción de las células β disminuyendo la expresión

del gen de la insulina, también afectan directamente a la insulina humana circulante, lo que provoca una menor unión de afinidad al receptor de insulina.¹⁰³

3.5.2.6. Edad Avanzada

La incidencia aumenta con la edad hasta aproximadamente 65 años, después de esta edad las tasas de incidencia y prevalencia parecen estabilizarse. La expectativa de vida disminuye en promedio de 2 a 3 años en adultos >65 años, adultos de 55 a 64 años con DM experimentaron una reducción de hasta 8 años. Se cree que más de la mitad de la población con DM2 es mayor de 65 años. La prevalencia en EE.UU. es del 21,6% y en España en >75 años del 30,7% en hombres y del 33,4% en mujeres, estancándose en los >85 años.^{104,105}

Los factores de riesgo para desarrollar diabetes en este grupo de edad son: intolerancia hidrocarbonada, deterioro de las células β por lo que disminuye la secreción de insulina existiendo una menor respuesta a la glucosa, puede existir un estado de IR, disminución de la actividad física, mala alimentación, obesidad y en enfermedades asociadas.^{44, 104,105}

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

- Es necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la DM2, prestar más atención al control de los factores de riesgo y a la enfermedad en sí, es primordial para postergar la aparición de DM2, prevenir, controlar y tratar sus complicaciones a través de programas de prevención y manejo de la diabetes. La modificación en los estilos de vida es la piedra angular en la prevención y en control metabólico del paciente con DM2.
- La obesidad ha sido consecuencia de las dietas altas en calorías, los estilos de vida sedentarios y la urbanización, se ha convertido en el factor de riesgo más fuerte establecido en el proceso patológico que culmina en el desarrollo de DM2. Por lo que el aumento de la prevalencia de obesidad va acompañada de aumento similar de números de pacientes con DM2.
- El aumento masivo de la prevalencia de la diabetes mellitus en los últimos años se debe no solo a la predisposición genética, sino que también al aumento de los factores de riesgo asociados con la enfermedad, tales como la obesidad, el sedentarismo, dietas altas en calorías, también se han contribuido el crecimiento y el envejecimiento de la población.
- La fisiopatología de la DM2 es multifacética e incluye una secreción defectuosa de insulina por las células β del páncreas y resistencia a la insulina en los tejidos sensibles, las cuales son necesarias para una homeostasis de la glucosa. Ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la patogénesis de la enfermedad.

4.2. Recomendaciones

- Promoción de estilos de vida saludables, a través de la educación nutricional y realización de ejercicio para el control de peso y conseguir niveles de lípidos normales, con el fin de lograr metas glucémicas y así evitar o retrasar las complicaciones crónica costosas asociadas con la DM, y para disminuir la incidencia y prevalencia de DM2.
- Crear campañas para concientizar a la población en general, profesionales de la salud y no profesionales sanitarios para la detección temprana, sobre el control de los factores de riesgo a través de la atención preventiva y servicios de seguimiento.
- Tener en cuenta los factores de riesgo clásicos, las diferencias de género y étnicas que hacen más susceptibles a cierto grupo a la aparición de complicaciones relacionada con DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AC, Niswender K, Evans-Molina C. Harrison Principios de Medicina Interna. 20a ed. México: McGraw-Hill; 2018. Capítulo 396. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología; 2850-2883.
2. Rafael-Heredia A, Iglesias-Osores S. Factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en un hospital amazónico de Perú. Univ Méd Pinareña. 2020; 16(2):e493. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/493>
3. Reyes FA, Pérez ML, Alfonso E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. ccm. 2016 Mar;20(1):98-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es.
4. Pérez-Díaz I. Diabetes mellitus. Gac Med Mex. 2016;152(1):50-55. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_050-055.pdf
5. García-Chapa EG, Leal-Ugarte E, Peralta-Leal V, Durán-González J, Meza-Espinoza JP. Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. Biomed Res Int. 2017;2017:3937893. doi: 10.1155/2017/3937893. Epub 2017 May 18. PMID: 28607931; PMCID: PMC5451767.
6. Mendoza MA, Padrón A, Cossío PE, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Pública. 2018;41:1-6. Doi: 10.26633/RPSP.2017.103
7. Irigoyen AE, Ayala A, Ramírez OF, Calzada E. La Diabetes Mellitus y sus implicaciones sociales y clínicas en México y Latinoamérica. Archivos en Medicina Familiar, 2017;19(4):91-94.
8. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. 9th edition. 2019. IDF diabetes atlas; pp. 1–144.
9. Gómez-Medina O, Alvarez G, Giacaman L, Henández AA, Mejía D. Tamizaje de diabetes mellitus en paciente del Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras. Rev. Cient. Univ. Cienc. Salud. 2020;7(1):13-21. Doi:10.5377/rceucs.v7i1.10943
10. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe K, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int. J. Mol. Sci. **2020**; 21 (6275):1-32. doi:10.3390/ijms21176275.
11. Costa JE, Spinedi E. La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 1. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017;54(3):109-123.
12. Cañarte-Baque GC, Neira-Escobar LC, Gárate-Campoverde MB, Samaniego-León LD, TupanYupanqui-Mera JC, Andrade-Ponce SS. La diabetes como afectación grave se presenta con complicaciones típicas.

- Dom. Cien. 2019;5(1):160-198. Doi: <http://dx.doi.org/10.23857/dom.cien.pocaip.2019.vol.5.n.1.160-198>
13. Regal RJ. Incapacidad laboral por diabetes mellitus: características epidemiológicas y complicaciones macro y microangiopáticas más frecuentes. *Med. Secur. Trab.* 2014;60(234): 99-107. Doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2014000100009>.
 14. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018 Mar 20;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127. PMID: 29558518; PMCID: PMC5860745.
 15. Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. *Med Int Méx.* 2019;35(4):525-536.
 16. Rojas de PE, Molina R, Rodríguez C. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2012;10(1):7-12.
 17. Hernando R. Etiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Mex Cardiol.* 2011; 22 (1): 39-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2011/h1111h.pdf>
 18. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2021; 44(1): S15-S33.
 19. Giraldo-Ospina G, Forero-Ronderos C, Céspedes-Salazar C. Síndrome genéticos asociados a diabetes mellitus. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(2):60-77.
 20. Pollak F, Vásquez T. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Rev. méd. Chile.* 2012;140(11):1476-1481.
 21. Hernández-Puentes Y. Aterosclerosis y sistema aterométrico. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2016;45(2):183-194. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v45n2/mil07216.pdf>.
 22. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Méx.* 2018 noviembre-diciembre;34(6):910-923. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2136>
 23. Delgado-Roche L, Vásquez-López A, Martínez-Sánchez C. Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control. *Revista Cubana de Farmacia.* 2012;46(2):267-280. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v46n2/far14212.pdf> .
 24. L. Wong K, Wu J, Liu G, Huang W, Ghista D. Coronary arteries hemodynamics: effect of the arterial geometry on hemodynamic parameters

- causing atherosclerosis. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2020; (8).
25. Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, Chen Y, Parrish TB, Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLoS ONE*. 2018;13(5):1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197055>
 26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. Consultado el 13 de septiembre del 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
 27. International Diabetes Federation. Advocacy guide. 9th edition. 2019. IDF diabetes atlas; pp. 1-22. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200121_115939_240_7-IDF-Advocacy-Guide-SP-Final-lowres-210120.pdf
 28. Ma Y, Xiong J, Zhang X, Qiu T, Pang H, Li X, Zhu J, Wang J, Pan C, Yang X, Chu X, Yang B, Wang C, Zhang J. Potential biomarker in serum for predicting susceptibility to type 2 diabetes mellitus: Free fatty acid 22:6. *J Diabetes Investig*. 2021 Jun;12(6):950-962. doi: 10.1111/jdi.13443.
 29. Aguilar Salinas C. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica. Guías ALAD 2019.
 30. Organización Panamericana de la Salud (OPS). IV Congreso Nacional de Diabetes. Consultado el 23 de septiembre del 2021. Disponible en: https://www3.paho.org/hon/index.php?option=com_content&view=article&id=1753:iv-congreso-nacional-de-diabetes&Itemid=260 .
 31. Maradiaga-Figueroa R, Cortez-Flores A, Avila De la Puente C, Aguilar K, Mejía-Martínez L, Et al. Calidad de Vida en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 A tendidos en el Instituto Nacional del Diabético, Tegucigalpa, Honduras. *Rev Hisp Cienc Salud*. 2016;2(3) o 216-221
 32. Duarte RM. EL IMPACTO ECONÓMICO DE LA DIABETES MELLITUS COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN HONDURAS. *REV MED HONDUR*.2017;85(3y4):75-76. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-3-4-2017-2.pdf> .
 33. Atlas de la Diabetes de la FID. International Diabetes Federation. Novena edición. 2019. Capítulo 3 Panorama global. Pp 32-76.
 34. Wiebe J.C, Wägner A.M, Novoa F.J. Genética de la diabetes mellitus. *Nefrología*. 2011;2(1):1-119.
 35. Huerta-Chagoya A, Tusié-Luna MT. El componente genético de la diabetes tipo 2. *Rev ALAD*. 2016;6:181-192.
 36. Pearson ER. Diabetes tipo 2: una enfermedad multifacética. *Diabetología*. 2019 Jul;62(7):1107-1112. doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.
 37. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1160-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.010.

38. Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019 Jul 22;19(8):62. doi: 10.1007/s11892-019-1173-y.
39. Yang Y, Chan L. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev.* 2016 Jun;37(3):190-222. doi: 10.1210/er.2015-1116.
40. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Aug;18(4):252-8. doi: 10.1097/MED.0b013e3283488275.
41. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol.* 2018 Mar;45(1):41-59. doi: 10.1016/j.clp.2017.10.006.
42. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov 4;6(1):20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5.
43. Walker RJ, Strom Williams J, Egede LE. Influence of Race, Ethnicity and Social Determinants of Health on Diabetes Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr;351(4):366-73. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.008. PMID: 27079342; PMCID: PMC4834895.
44. Pinchevsky Y, Butkow N, Raal FJ, Chirwa T, Rothberg A. Demographic and Clinical Factors Associated with Development of Type 2 Diabetes: A Review of the Literature. *Int J Gen Med.* 2020 Mar 31;13:121-129. doi: 10.2147/IJGM.S226010. PMID: 32280262; PMCID: PMC7127847.
45. Gutiérrez A, Laourou EL, Álvarez JA, Blas B, Gutiérrez AA. Diabetes y su riesgo cardiovascular global. *Órgano Científico Estudiantil de Ciencias Médicas de Cuba.* 2014;53(255):5-16.
46. Rincón Ricote A. Fisiopatología de la obesidad. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANA%20ISABEL%20RINCON%20RICOTE.pdf>.
47. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17. PMID: 32134010; PMCID: PMC7055173.
48. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gac Med Mex.* 2017 Mar-Apr;153(2):214-228. Spanish. PMID: 28474708.

49. Carvajal-Carvajal C. Tejido Adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición virtual*. 2015;32(2):1-7.
50. Martínez-Sámamo J, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*. 2013;56(1):05-18. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000500002&lng=es.
51. García-Torres D, Castellanos-González M, Cedeño-Morales R, Benet-Rodríguez M, Ramírez-Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas.. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2011 [citado 2021 Sep 26]; 1(2):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/39>
52. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr*. 2017;44(3):226-233.
53. Beale EG. Insulin signaling and insulin resistance. *J Investig Med*. 2013 Jan;61(1):11-4. doi: 10.2310/JIM.0b013e3182746f95. PMID: 23111650; PMCID: PMC3640267.
54. Nava-Santana CA, Guerra-Soto AJ, Mendoza-Vásquez G, Flores-Chávez A, Nava Arnulfo. Las adipocinas como mediadores en la inflamación y el sistema inmune. *El Residente*. 2013;8(3):97-105.
55. Irecta-Najera CA, Álvarez-Gordillo GC. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédica*. 2016;35(2):174-183. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v35n2/ibi06216.pdf>
56. Ramírez-Alvarado M, Sánchez-Roitz C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr. Hosp*. 2012;27(6):1751-1757. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6004.
57. Berg G. Lipotoxicidad en músculo esquelético, un camino para investigar. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 2019;53(2):51-52.
58. Hiriart-Urdanivia M, Sánchez-Soto C, Velasco M, Sabido-Barrera J, Ortiz-Huidobro RI. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gac Med Mex*. 2019;155:541-545. doi: 10.24875/GMM.19005185.
59. Cervantes-Villagrana R, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células B pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2012;21(3):98-106. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
60. González-Sarmiento E, Mena-Bernal H. *Protocolos Diabetes Mellitus Tipo 2*. 1ra ed. España: Elsevier;2010. Capítulo III Etiopatogenia: enfermedad dual,

resistencia insulínica y patogenia metabólica y molecular de la diabetes tipo 2;49-65.

61. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.
62. Riobó P. Obesity and Diabetes. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):138-143. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6929.pdf>
63. Pollak F, Araya V, Lanás A, Supunar J. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile.* 2015;143:637-650. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n5/art12.pdf> .
64. Sandoval-Muñiz RJ, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex.* 2016;152:547-57.
65. Machado-Olano KT, Cárdenas-Rodríguez AE, Navarro-López E. Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas. *Acta Médica del Centro.* 2019;13(4):584-600.
66. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Av. Diabetol.* 2012;28(1):19-26. Doi: 10.1016/j.avdiab.2012.02.003 .
67. Bryant NJ, Gould GW. Insulin stimulated GLUT4 translocation - Size is not everything! *Curr Opin Cell Biol.* 2020 Aug;65:28-34. doi: 10.1016/j.ceb.2020.02.006. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32182545.
68. Pollak F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2016;27(7):171-178. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/301666205_RESISTENCIA_A_LA_INSULINA_VERDADES_Y_CONTROVERSIAS.
69. Fernandes Silva L, Vangipurapu J, Laakso M. The “Common Soil Hypothesis” Revisited—Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Metabolites.* 2021 Oct 9;11(10):691. doi: 10.3390/metabo11100691. PMCID: PMC8540397.
70. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic β -cell identity in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Sep;18 Suppl 1(Suppl 1):110-6. doi: 10.1111/dom.12727. PMID: 27615139; PMCID: PMC5021188.
71. Brereton MF, Rohm M, Ashcroft FM. β -Cell dysfunction in diabetes: a crisis of identity? *Diabetes Obes Metab.* 2016 Sep;18(1):102-9. doi: 10.1111/dom.12732. PMID: 27615138; PMCID: PMC5890905.
72. Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, Pontecorvi A, Kulkarni RN, Giaccari A. β -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on

- Islet Plasticity. *Diabetes*. 2019 Jun;68(6):1121-1129. doi: 10.2337/db18-0856. PMID: 31109941; PMCID: PMC6905483.
73. Shyr ZA, Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. The role of membrane excitability in pancreatic β -cell glucotoxicity. *Sci Rep*. 2019 May 6;9(1):6952. doi: 10.1038/s41598-019-43452-8. PMID: 31061431; PMCID: PMC6502887.
 74. Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, Adriaenssens AE, Proks P, Spiliotis II, Dace W, Mattis KK, Ramracheya R, Gribble FM, Reimann F, Clark A, Rorsman P, Ashcroft FM. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun*. 2014 Aug 22;5:4639. doi: 10.1038/ncomms5639. PMID: 25145789; PMCID: PMC4143961.
 75. Weir GC. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes*. 2020 Mar;69(3):273-278. doi: 10.2337/db19-0138. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31519699; PMCID: PMC7034184.
 76. Escalante Y. Actividad física, ejercicio físico y condición física en el ámbito de la salud pública. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;84(4):325-328.
 77. Shields CA, Fowles JR, Dunbar P, Barron B, McQuaid S, Dillman CJ. Increasing diabetes educators' confidence in physical activity and exercise counselling: the effectiveness of the "physical activity and exercise toolkit" training intervention. *Can J Diabetes*. 2013 Dec;37(6):381-7. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.08.265. PMID: 24321718.
 78. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1227-1241. doi: 10.1249/MSS.0000000000001935. PMID: 31095080; PMCID: PMC6527341.
 79. Organización Mundial de la Salud (OMS). Actividad Física. Consultado el 30 de septiembre del 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
 80. Murano I, Asakawa Y, Mizukami M, Takihara J, Shimizu K, Imai T. Factors increasing physical activity levels in diabetes mellitus: a survey of patients after an inpatient diabetes education program. *J Phys Ther Sci*. 2014 May;26(5):695-9. doi: 10.1589/jpts.26.695. Epub 2014 May 29. PMID: 24926134; PMCID: PMC4047234.
 81. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017 Jul 19;15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x. PMID: 28720102; PMCID: PMC5516328.
 82. Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes

- mellitus tipo 2 [Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil.* 2018 Mar;146(3):362-372. doi: 10.4067/s0034-98872018000300362. PMID: 29999107.
83. Yang D, Yang Y, Li Y, Han R. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(4):313-321. doi: 10.1159/000500110. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013502.
 84. San-Millán I. Diabetes tipo 1 y ejercicio. *Rev Esp Endocrinol.* 2020;11(1):93-98.
 85. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013 Jul;93(3):993-1017. doi: 10.1152/physrev.00038.2012. PMID: 23899560.
 86. Trujillo-Gittermann LM, García D, Oetinger A. Actualizaciones sobre "Irisina": la nueva mioquina. *Rev Chil Nutr.* 2016;43(3):308-314. doi: 10.4067/S0717-75182016000300012.
 87. Flores JA, Díaz A, Treviño S, Brambila EM. Efecto de una dieta hipercalórica en el desarrollo de dislipidemia y disglucemia y su impacto en la citoarquitectura renal. *Mensaje Bioquímico.* 2014;XLI:165-174.
 88. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013;20(3):161-168.
 89. Galina-Hidalgo MA, Ortiz-Rubio M, Guerreo-Cruz M. Estrés oxidativo y antioxidantes. *AIA.* 2018. 22(1): 47-61.
 90. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andrès E. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Annals of Medicine.* 2013;45(3): 242-253. DOI: 10.3109/07853890.2012.705015
 91. Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med.* 2017 Jul;84(7 Suppl 1):S4-S14. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.02. PMID: 28708478.
 92. Fernández MG, Lesmes B, Basulto J, Quiles J, Formiguera-Salas X, Salas-Salvadó J. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (consenso FESNAD-SEEDO). La dieta en el tratamiento de la obesidad (III/III). *Nutr Hos.* 2012;27(3):833-864.
 93. Pérez-Cruz E, Calderón-Du DE, Cardoso-Martínez C, Dina-Arredondo VI, Gutiérrez-Déciga M, Mendoza-Fuentes CE, Obregón-Ríos DM, Ramírez-Sandoval AS, Rojas-Pavón B, Rosas-Hernández LR, Volantín-Juárez FE. Estrategias nutricionales en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(1):50-60.
 94. Cabezas-Zabala CC, Hernández-Torres BC, Vargas-Zárate M. Azúcares adicionados a los alimentos: efectos en la salud y regulación mundial.

- Revisión de la literatura. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):319-329. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.52143>
95. Stanhope KL, Schwarz JM, Havel PJ. Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Jun;24(3):198-206. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283613bca. PMID: 23594708; PMCID: PMC4251462.
 96. Gómez AM, Cardellá L, Pita G, Hernández M. Consumo elevado de fructosa y su posible influencia sobre el metabolismo lipídico. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2012;22(2):287-300. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.
 97. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, Patel MJ, Cruz Munos J, Krebs NF, Xanthakos SA, Johnson RK; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(19):e1017-e1034. doi: 10.1161/CIR.0000000000000439. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27550974; PMCID: PMC5365373.
 98. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2015. PMID: 25905159.
 99. Ojo O. Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2019 Sep 11;11(9):2177. doi: 10.3390/nu11092177. PMID: 31514301; PMCID: PMC6769664.
 100. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients.* 2019 Mar 16;11(3):642. doi: 10.3390/nu11030642. PMID: 30884820; PMCID: PMC6471926.
 101. Ortega RM, Jiménez AI, López-Sobaler AM. El calcio y la salud. *Nutr Hosp.* 2015;31(2):10-17. Doi: 10.3305/nh.2015.31.sup2.8677
 102. Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016 Mar 5;8(3):147. doi: 10.3390/nu8030147. PMID: 26959059; PMCID: PMC4808876.
 103. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013 Mar 5;17(3):329-41. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.007. PMID: 23473030; PMCID: PMC3648340.

104. Guerrero-Godinez JM, Barragán-Vigil AM, Navarro-Macias CL, Murillo-Bonilla LM, Uribe-González RP, Sánchez-Cruz MA. Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor. *Rev Med Clin*. 2017;1(2):81-94.
105. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez L. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa. *Rev Geriatr Gerontol*. 2016;51(1):44-51.