

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO III

Etiopatogenia: enfermedad dual, resistencia insulínica y patogenia metabólica y molecular de la diabetes mellitus tipo 2

E. GONZÁLEZ SARMIENTO Y M.C. HINOJOSA MENA-BERNAL
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

INTRODUCCIÓN

La DM2 es un SM crónico cuya prevalencia se ha incrementado espectacularmente durante los últimos 20 años, hasta alcanzar proporciones endémicas según la OMS. En términos absolutos se calcula que en nuestro país la DM2 afecta a unos 2.000.000 de personas. Estas cifras sufrirán durante este siglo un aumento exponencial, que no sólo afectará al mundo occidental, y que en el año 2010 alcanzará a 215 millones de individuos.

Se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la acción de la insulina en tejidos como hígado, músculo, riñón y tejido adiposo y defecto o insuficiente capacidad secretora de insulina por las células β pancreáticas, predominando uno u otro, según los casos. Se piensa que tiene una base genética y que una serie de situaciones medioambientales, como la edad avanzada, el consumo excesivo de calorías, la obesidad, el bajo peso al nacer, la diabetes gestacional y el sedentarismo, precipitan el inicio de la enfermedad¹.

ETIOPATOGENIA

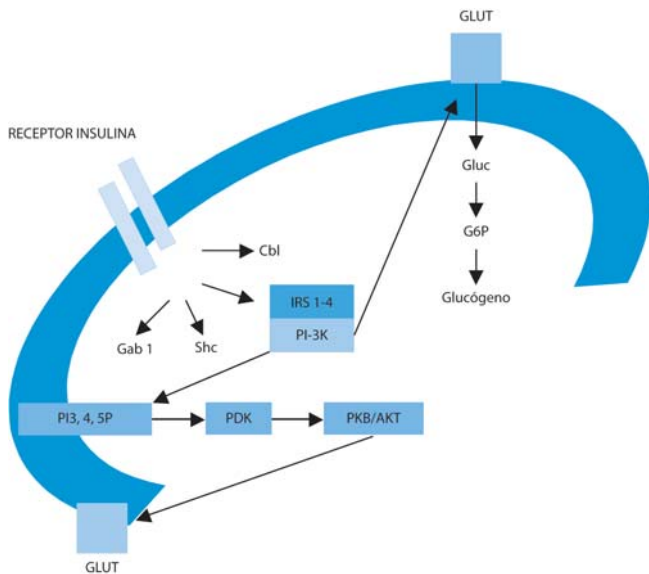
La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial, e intervienen factores genéticos y ambientales. Desde el punto de vista fisiopatológico presenta tres alteraciones más o menos constantes: RI a nivel periférico, disfunción de las células β pancreáticas en respuesta al estímulo de la glucosa y producción aumentada de glucosa endógena por el hígado. En las formas poligénicas de la enfermedad, que son las más frecuentes (más del 90%), estos factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interactúan entre sí, aunque no se conoce de qué manera. La alteración de la adaptación de las células β a la situación de RI en determinadas situaciones, en pacientes con predisposición genética para padecerla, precipitaría la enfermedad.

Resistencia a la insulina

La definición clínica de RI no está aún bien establecida. Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana a concentraciones que son eficaces en los sujetos no diabéticos. Los niveles elevados de insulina facilitan una serie de situaciones que incrementan el riesgo vascular, que incluyen: DM2, obesidad, dislipemia, HTA, etc. Es un hecho constante en la DM2, puede existir durante años antes del inicio de la enfermedad, lo que justifica que los pacientes puedan presentar complicaciones al diagnóstico de ésta, y predice el inicio de la diabetes².

La acción de la insulina (**Figura 1**) se realiza tras la unión de ésta a receptores específicos presentes en muchas células del organismo. El receptor de la insulina es una proteína transmembrana compuesta de dos subunidades α extracelulares y otras dos subunidades β : transmembrana e intracelular con actividad intrínseca

Figura 1. Receptor de la insulina y acción de la insulina. Una vez que la insulina se une a la porción extracelular del receptor, se activa la tirosincinasa del receptor, que conlleva una fosforilación de diversos sustratos celulares, como el Gab 1, Shc, IRS 1-4 y Cbl. La fosforilación de las IRS crea puentes de unión para PI 3-quinasa con su consecuente activación.



La enzima PI 3-quinasa convierte PI 4- o PI 4,5-fosfato en PI 3,4- y PI 3,4,5-fosfato (PIP3). PIP3 puede unir la PKB/AKT y el fosfatidilinositol-3,4,5-fosfato-cinasa-1 (PDK-1). Posteriormente, se activa la translocación del transportador GLUT4 desde el interior de la célula a la membrana plasmática. La glucosa (gluc) penetra en la célula y es fosforilada y convertida en sustrato de la glucógeno-sintasa. Esta enzima es regulada por la insulina y promueve la conversión glucosa-6-fosfato (G6P) a glucógeno.

de tirosincinasa. Cuando la insulina se une a la porción extracelular del receptor, se activa la tirosincinasa del receptor, que conlleva una fosforilación de gran número de sustratos celulares, como son el Gab 1, Shc, IRS 1-4 y Cbl. Una vez fosforiladas cada una de estas proteínas, puede interactuar con proteínas que contienen dominios SH2 (*Src Homology 2*), que dirigen diferentes vías de transducción necesarias para la acción de la insulina a nivel celular.

La fosforilación de las IRS crea puentes de unión para PI 3-cinasa con su consecuente activación. La enzima PI 3-cinasa activada convierte PI 4- o PI 4,5-fosfato en PI 3,4- y PI 3,4,5-fosfato (PIP3). PIP3 puede unir la PKB/AKT y el fosfatidilinositol-3,4,5-fosfatocinasa-1 (PDK-1), a través del cual se produce, mediante una serie de cascadas de proteincinasa para la captación de glucosa, la glucólisis, la síntesis de glucógeno, así como la síntesis de proteínas. Ciertas mutaciones en PI 3-cinasa y PKB se han relacionado con la IR y la DM2. Así, la disminución de la fosforilación de los elementos relacionados con el receptor de la insulina (p. ej., IRS, PI 3-cinasa y PKB) se ha demostrado en pacientes con DM2 de forma que puede tener relación con la RI, aunque no se conoce exactamente qué alteraciones metabólicas desencadena³.

La insulina incrementa el transporte de la glucosa en el músculo y adipocitos mediante la estimulación de la translocación del transportador GLUT4 desde el interior de la célula a la membrana plasmática. La glucosa penetra en la célula y es fosforilada por una hexocinasa y convertida en sustrato de la glucógeno-sintasa. Esta enzima es regulada por la insulina y promueve la conversión glucosa-6-fosfato a glucógeno⁴.

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada a cualquier nivel del receptor de insulina⁵, siendo a nivel posreceptor la más frecuente y la que explicaría la mayor parte de las alteraciones que forman este síndrome. Puede

producir alteraciones en distintos niveles de la cascada de fosforilización: defecto en la señalización de la cinasa de PI 3-K, que reduce la transposición de GLUT4 a la membrana plasmática, antagonismo a la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo, como leptina, adiponectina, resistina y TNF- α , antagonismo por sustratos circulantes: AGL o AGNE, aumento del estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial y alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucólisis)⁶.

Disfunción de las células β

La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora), que estimulando la utilización periférica de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática mantendría la euglucemia. A lo largo del tiempo este mecanismo fracasa. La función de las células β se deteriora progresivamente por un mecanismo aún desconocido. Se piensa que en el desequilibrio entre apoptosis y regeneración de las células β pueden intervenir varios factores, y entre ellos se barajan fundamentalmente los tres siguientes:

- El depósito de material amiloide secretado por las células β . El polipéptido amiloide (*amylin*) es cosecretado con la insulina, aumentando en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Este incremento disminuye la captación de glucosa e inhibe la secreción endógena de insulina, originando una implicación importante en la patogenia de la DM2⁷. Se sugiere que pequeños agregados de esta sustancia son citotóxicos a través de la producción de radicales libres.
- Los niveles circulantes de AGL (lipotoxicidad). La acumulación de AGL inhibe la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina.

- La propia acción de la hiperglucemia (glucotoxicidad). La hiperglucemia por sí misma y la elevación de los AGL, que a menudo acompañan a la RI, contribuyen al deterioro de la función de las células β tras la aparición de la enfermedad, incluso en sus primeras etapas. Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debería utilizarse el término glucolipotoxicidad para describir los efectos nocivos de los lípidos en la función de las células β . Ello justificaría, en parte, la historia natural de la DM2⁸.

La progresión desde la tolerancia normal a la glucosa (TNG) hasta la DM franca, pasando, previamente, por los estados de glucosa basal alterada (GBA) y la alteración a la tolerancia a la glucosa (ATG), es el resultado del deterioro gradual de la función de las células β ^{9,10}.

Asimismo, es de destacar, en las fases precoces de la enfermedad, una alteración cualitativa en su secreción, como es la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina. La insulina segregada en esta fase es fundamental para suprimir la producción de glucosa endógena y estimular la utilización periférica de glucosa, lo que justifica el desarrollo de la hiperglucemia posprandial, tanto en la DM2 como en los estados de intolerancia.

Los estados de prediabetes ejercen una acción deletérea durante este tiempo sobre diferentes órganos por acción de la glucotoxicidad¹¹, lo que justifica la presencia de lesiones vasculares en un porcentaje elevado de pacientes de reciente diagnóstico.

Factores genéticos

Aunque todavía no se han identificado los genes principales para esta enfermedad hay gran evidencia a favor de una fuerte predisposición genética en su patogenia, como la concordancia para

padecerla en gemelos monocigotos (80-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más en familiares de primer grado)^{12,13}, así como las diferencias entre grupos étnicos.

El estudio genético resulta complicado por no seguir un patrón mendeliano definido. Se está rastreando toda la amplitud del genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM2. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única y muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo muy parecido. La búsqueda de los distintos genes implicados en la patogenia de la DM2 se ha centrado en genes que codifican proteínas implicadas en el desarrollo pancreático, síntesis, secreción o acción de la insulina.

Desarrollo pancreático y función de las células β

Algunos de los *loci* que contribuyen al riesgo de desarrollar DM2 se encuentran en genes que actúan en el desarrollo pancreático y la síntesis de insulina, como la asociación del factor de transcripción 7-like 2 gen (TCF7L2) y los cuatro *loci*: SLC30A8, HHEX/IDE y KCNJ11. El riesgo atribuible a esta asociación es del 70%.

Otros *loci* relacionados con el crecimiento de las células β pancreáticas y su desarrollo son^{3,4}: NOTCH 2, JAZF1, KCNQ1 o WFS1. Las mutaciones que se producen en este último causan el síndrome de Wolfram, caracterizado por diabetes insípida, DM no autoinmune, atrofia óptica y sordera.

Secreción de insulina

Una variante genética del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2) se ha asociado a un incremento del riesgo de DM2 en Islandia y EE. UU. El riesgo de DM atribuible a este gen se estima en un 21%. Además, se ha observado que los pacientes homocigotos para esta variante tienen mayor riesgo de progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa hacia la DM respecto de aquellos que no tienen dicha variante¹⁴.

Acción de la insulina

Posibles genes relacionados con la RI:

1. *Receptor de la insulina.* Se han identificado en un 1-5% de los pacientes con DM2 mutaciones en el receptor de la insulina (Lys1068Glu, Arg1152Gln y Val985Met)^{15,16}. Sin embargo, estas mutaciones se asocian con leves alteraciones, siendo necesaria la combinación de otras alteraciones genéticas para que se desarrolle la DM.
2. *Genes de los sustratos del receptor de insulina.* Mutaciones en IRS-1 y IRS-2 también se describen en humanos; sin embargo, aún resulta contradictorio si estas mutaciones se correlacionan con la RI. Las mutaciones de estos genes parece que ocurren con relativa frecuencia en sujetos sanos no obesos (12-33%), y aunque algunos datos sugieren relación con RI, su elevada prevalencia en sujetos sanos no apoya su relación como factor determinante en el desarrollo de la DM2.

El receptor β_3 -adrenérgico regula la lipólisis de la grasa visceral e incrementa la termogénesis en estos tejidos. Mutaciones en los genes de dicho receptor (KCNJ11) incrementan el riesgo de obesidad y el inicio precoz de DM2. Los polimorfismos p12A en el gen del PPAR pueden contribuir a la variabilidad del IMC, la disminución de la adipogénesis y la sensibilidad de la insulina. El PPAR- γ es también un receptor de las tiazolidindionas, las cuales disminuyen la glucemia incrementando la sensibilidad a la insulina. PPAR- γ también media la RI mediada por los corticoides.

3. *PI 3-cinasa.* La mutación homocigoto del gen de la enzima PI 3-cinasa (mutación en el codón 326 que sustituye la metionina por isoleucina) se asocia a una reducción significativa de la sensibilidad a la insulina.

4. *Otros genes candidatos.* Ninguno de los síndromes asociados con un defecto en el receptor de la insulina ejerce un papel importante en las formas habituales de DM2. Así, el descenso de la respuesta de la insulina en la DM2 se debe probablemente a un defecto de alguna de las enzimas intracelulares que actúan en el metabolismo de la glucosa, como por ejemplo el gen de la glucógeno-sintasa. De forma que existe una asociación entre un polimorfismo del gen de la glucógeno-sintasa y la presencia de DM2, HTA y RI.

Además, se han identificado mutaciones en la enzima glucocinasa del hígado, del GLUT4 y la proteínofosfatasa-I sin que se asocien con RI o DM2, excepto en unos pocos casos.

Recientemente se ha visto que es probable que un nuevo miembro de la gran familia de las citocinas TNF- α , denominado TRAIL, puede ejercer un papel patogénico importante en la RI y, en particular, en la lesión vascular que ocurre a lo largo de la historia natural de la enfermedad por actuar no sólo en la apoptosis y regulación inmune, sino también en la biología vascular. Restaurar la expresión/respuesta TRAIL podría, hipotéticamente, mejorar la función vascular en diabetes avanzada¹⁷. Varias evidencias sugieren, además, que el estrés del retículo endoplásmico (RE) puede intervenir sobre la muerte de las células β y sobre la RI. En las células grasas el RE mide la cantidad de nutrientes (proteínas y lípidos) que entran a la célula. Si una célula grasa recibe demasiados alimentos, el RE se sobrecarga y acciona un proceso llamado *respuesta revelada de la proteína* (UPR). Este proceso es una de las muchas respuestas celulares que activan las proteínas que aumentan la inflamación, causan RI y pueden incluso dar lugar a la muerte de la célula. La UPR tendría una función sobre estas células contraria en las situaciones fisiológicas (regulador beneficioso) y en las situaciones de estrés crónico (disfunción de las células β y apoptosis)¹⁸. Las *formas monogénicas* de DM2 con herencia que siguen un patrón mendeliano, como la DM tipo MODY (*Maturity*

Onset Diabetes of the Young) y la diabetes mitocondrial, entre otras (**Tabla 1**), son poco frecuentes, están ligadas a defectos genéticos de la célula β y cursan con profundos defectos en la secreción de insulina. El patrón MODY lo presentan el 1-3% de todos los casos de DM. La gran correlación entre fenotipo y genotipo ha facilitado su identificación genética (**Tabla 2**).

Tabla 1. Formas monogénicas de diabetes mellitus

Asociadas con resistencia a la insulina
Mutaciones en el receptor del gen de insulina
- Resistencia a la insulina tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendehall
- Diabetes lipoatrófica
Mutaciones en el gen PPAR- γ
Asociadas a un defecto en la secreción de insulina
Mutaciones en los genes de la insulina o proinsulina
Mutaciones de los genes mitocondriales
Diabetes MODY

Tabla 2. Diabetes mellitus tipo MODY

Gen que codifica la glucocinasa	
MODY 2	
Genes que codifican los factores de transcripción	
HNF-4 α	MODY 1
HNF-1 α	MODY 3
IPF-1	MODY 4
HNF-1 β	MODY 5
Neuro D1/ β	MODY 6
Sin mutaciones en genes conocidos	
MODY X	

Se caracteriza por una alteración de la secreción de insulina y una RI de inicio antes de los 30 años, con una transmisión autosómica. Una de las formas, el MODY 2, es debida a mutaciones del gen de la glucocinasa en el cromosoma 7 (7p15) y a la región del gen de la adenosina-desaminasa en el cromosoma 20¹⁹. La glucocinasa, que fosforoliza la glucosa en glucosa-6-fosfato, probablemente actúa como un sensor de la glucosa en las células β pancreáticas, de modo que un déficit de glucocinasa pueda derivarse en un descenso de la secreción de insulina. Esta forma de enfermedad se caracteriza por una moderada hiperglucemia, con poco deterioro de la función de las células β pancreáticas a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos pueden tratarse con dieta, y las complicaciones son escasas. La diabetes monogénica que resulta de mutaciones en los factores de transcripción (más frecuentemente en TCF1 y HNF-1 α) produce, por el contrario, una diabetes más progresiva con la edad, con riesgos sustanciales de padecer complicaciones relacionadas con la diabetes si el tratamiento no es el óptimo. Aquellos con mutaciones en TCF1 son sensibles al tratamiento con sulfonilureas. Así, el diagnóstico molecular de la DM permite optimizar el tratamiento.

Otras causas de MODY (MODY 4) son particularmente raras, como las mutaciones en IPF-1 y en PDX-1 (13q12) (factor-1 promotor de la insulina/factor de transcripción de las células β pancreáticas). Estas mutaciones producen un descenso de la secreción de insulina como respuesta a la glucosa debido a una reducción de la unión de la proteína al gen promotor de la insulina, y quizá por alteración del factor de crecimiento fibroblasto en las células β ²⁰.

Hay grandes evidencias de la relación de DM con variantes genéticas del factor 4- α hepatocitonuclear (HNF-4 α). Mutaciones en dicho gen se asocian con la secreción inadecuada de insulina, ya que se impide la activación del gen de la insulina en las células β pancreáticas. Las formas MODY 1, MODY 3 y MODY 5 se deben a mutaciones de genes de los factores hepatocito nucleares alfa

4 (HNF-4 α) (20q12-q13), alfa 1 (HNF-1 α) (12q24) y beta 1 (HNF-1 β) (17q12-q21), respectivamente²¹. La MODY 6 viene dada por mutaciones en neuro D1/ β_2 (2q32). Es probable que estos genes no expliquen todos los casos de diabetes autosómica dominante. Hay notables diferencias en el cuadro clínico de MODY asociados con glucocinasa y MODY asociados con factores de transcripción, tanto en su presentación como en la evolución e intensidad de la hiperglucemia, aunque todos ellos cursan con diabetes sin tendencia a cetosis. Tres formas monogénicas de DM2 caracterizadas por una gran RI son consecuencia de mutaciones en el PPAR- γ , ATK2 y los receptores de los genes para la insulina. Los pacientes con DM2 monogénica, en particular con MODY, a veces desarrollan fenotipos extrapancreáticos, por ejemplo, anomalías en los lípidos o una variedad de enfermedad renal quística²².

Como conclusión, en primer lugar podemos encontrar diversos genes que incrementen la susceptibilidad a la DM, pero su efecto real es modesto; segundo, esta susceptibilidad genética actúa a través de diferentes vías, confirmando la naturaleza heterogénea de la susceptibilidad a la DM; en tercer lugar, raras variantes han sido implicadas en síndromes monogénicos²³; en cuarto lugar, las mutaciones heterocigotas del receptor de la insulina se encuentran frecuentemente en seres humanos y en la mayoría de los casos no son suficientes para ocasionar RI o DM2, siendo necesaria la combinación con otras mutaciones y defendiéndose de esta forma la naturaleza poligénica de la DM2.

Factores ambientales

Incluso en grupos con aumento del riesgo genético de desarrollar DM2, los factores medioambientales ejercen un importante papel en la aparición de ésta. Por ejemplo, la prevalencia de DM2 en los indios Pima de México es menos que en los indios Pima de EE. UU. (6,9 frente al 38%)²⁴. Varios factores ambientales influyen en su patogenia:

Obesidad

La correlación entre obesidad, preferentemente central, y DM2 es evidente, por lo que se tiende a hablar de diabetes, siendo muy importante en la edad infantil por el riesgo de desarrollar DM2. Se asocia a la mayor parte de DM2, y el riesgo de padecerla aumenta en relación con el grado de obesidad y la distribución de la grasa (obesidad central) por la relación que tiene con la RI. Al tejido graso se le considera un verdadero órgano endocrino en el que se sintetizan una serie de sustancias denominadas adipocitoquinas (adiponectina y resistina) que se correlacionan estrechamente con la RI y con la pérdida de función de las células pancreáticas²⁵ y otras citocinas inflamatorias: factor de necrosis tisular alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), leptina, etc.

Edad

La prevalencia de la DM2 aumenta significativamente con la edad, alcanzando el 10-16% en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 75 años, según fuentes del Ministerio de Sanidad, y está en relación con la disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina.

Cambios alimentarios

La DM2 está relacionada con hábitos dietéticos inadecuados, como el incremento de un gran número de calorías y el consumo de colesterol, de grasas saturadas²⁶ y de alimentos con elevado índice glucémico.

Actividad física

Puede mejorar la RI²⁷ a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo por incrementar las concentraciones de GLUT4. Reduce el riesgo para desarrollar DM2, mejora el metabolismo lipídico y ayuda a perder y mantener el peso. El SM se asocia a una reducción significativa de la PCR ultrasensible y otros biomarcadores inflamatorios, así como de la

RI, independientemente de la pérdida de peso²⁸. Siete grandes estudios han confirmado que la modificación del estilo de vida, en pacientes de alto riesgo para la DM, es eficaz para impedir o retrasar la evolución de estados prediabéticos a DM2, y otros cuatro estudios ponen de manifiesto que diversos medicamentos (metformina, acarbosa, orlistat, ramipril y rosiglitazona) pueden frenar la evolución a DM e incluso reducir el riesgo para desarrollarla^{29,30}.

Bibliografía

1. Wanzhu J, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Clin Sci*. 2009;116:99-111.
2. Lillioija S, Mott DN, Howard BV, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988;318:1217-25.
3. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000;21:585-618.
4. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*. 2001;104:517-29.
5. Stern MP, Willians K, González-Villalpando C, et al. Does the Metabolic Syndrome Improve Identification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease? *Diabetes Care*. 2004;11:2676-81.
6. Artola Menéndez S, González Sarmiento E, Sánchez-Ledesma M, et al. Fisiopatología y patogenia del síndrome metabólico. Documento de consenso sobre el síndrome metabólico de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2006;7:13-22.

7. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, et al. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3629-43.
8. Poyttou V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2007;29:351-66.
9. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108:2S-8S.
10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:787-94.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 (Supp 1):S4-S36.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haefliger TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-46.
13. González Sarmiento E, Hinojosa Mena-Bernal MC, Inglada Galiana L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine.* 2008;17:1091-101.
14. Flórez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355:241-50.
15. O'Rahilly S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin-receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polymorphisms. *Diabetes.* 1991;40:777-82.
16. Coccozza S, Porcellini A, Riccardi G, et al. NIDDM associated with mutation in tyrosine kinase domain of insulin receptor gene. *Diabetes.* 1992;41:521-6.

17. Vaccarezza M, Delbello G, Zauli G. A role of the TRAIL-TRAIL receptor system in the pathogenesis of diabetes. *Acta Biomed.* 2007;78 Suppl 1:262-7.
18. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2007;29:42-61.
19. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglucemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328:697-702.
20. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:R41-8.
21. Ji L, Malecki M, Warram JH, et al. New susceptibility locus for NIDDM is localized to human chromosome 20q. *Diabetes.* 1997;46:876-81.
22. Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68 Suppl 1:S10-21.
23. Bahram JM, McCarthy M. Genetics of type 2 diabetes mellitus and obesity-a review. *Ann Med.* 2008;40:2-10.
24. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 2006;29:1866-71.
25. Zhuang XF, Zhao MM, Weng CL, et al. Adipocytokines: a bridge connecting obesity and insulin resistance. *Med Hypotheses.* 2009;18 [Epub ahead of print].
26. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, et al. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism.* 2001;50:1186-92.
27. Salmeron J, Hu FB, Manson JE. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1019-27.

28. Bladucci S, Zanuso S, Nicoluccia A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;18 [Epub ahead of print].
29. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:3147-58.
30. Yates T, Khunti K, Bull F, et al. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia.* 2007;50:1116-26.

