

Mecanismo y factores de riesgo asociados al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2

Jaime Rafael Altamar Ríos ¹.

¹ *Departamento de Otorrinolaringología, Universidad de la Habana.*

Resumen

Fundamentos: Se reconoce a la diabetes Mellitus tipo 2 como un tipo de enfermedad crónica no transmisible; entre los factores de riesgo a padecerla, destaca el estilo de vida no saludable, específicamente dietas altas en calorías y hábitos sedentarios. El presente estudio tuvo como objetivo, revisar los mecanismos etiológicos y o patológicos que conllevan al desarrollo de la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Métodos: Se realizó una investigación de tipo documental bibliográfica, de estudios sobre los mecanismos y factores de riesgo, que contribuyen con la aparición de DM2, los cuales se encuentren publicados en revistas médicas en idioma inglés o español, indexadas en Scopus, Elsevier, Medline o Scielo, entre los años 2010 y 2020.

Resultados: DM2 es una patología adquirida dependiente del síndrome metabólico, prevenible y tratable, en el que la resistencia a la insulina se vuelve un indicador de riesgo. Las evaluaciones sugieren que se debe corregir el estilo de vida y evitar los factores de riesgo, que son los generadores de ácidos grasos no esterificados y radicales libres exógenos.

Conclusiones: La mejor estrategia de control, sigue siendo la aplicación de medicina preventiva e integral.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Hiperglicemia; Hiperinsulinemia; Obesidad; Ácidos Grasos; Radicales Libres.

Mechanism and risk factors associated with the development of type 2 diabetes mellitus

Summary

Background: Diabetes Mellitus type 2 is recognized among the chronic non-communicable diseases and among the risk factors for developing it, unhealthy lifestyle is described, specifically high calorie diets and sedentary habits. The aim of the present study was to review the etiological and pathological mechanisms that lead to the development of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methods: A bibliographic documentary research was conducted on the mechanisms and risk factors that contribute to the onset of DM2, which are published in medical journals in English or Spanish, indexed in Scopus, Elsevier, Medline or Scielo, between 2010 and 2020.

Results: DM2 is an acquired pathology dependent on the metabolic syndrome, preventable and treatable, in which insulin resistance becomes a risk indicator. Evaluations suggest that lifestyle should be corrected and risk factors, which are the generators of non-esterified fatty acids and exogenous free radicals, should be avoided.

Conclusions: The best control strategy remains the application of preventive and integrative medicine.

Key words: Diabetes Mellitus Type 2; Hyperglycemia; Hyperinsulinemia; Obesity; Fatty Acids; Free Radicals.

Correspondencia: Jaime Rafael Altamar Rios
E-mail: altamarriosj@gmail.com

Fecha envío: 13/07/2020
Fecha aceptación: 24/05/2021

Introducción

La Organización mundial de la Salud (OMS) califica a la diabetes mellitus (DM) como una enfermedad crónica no transmisible caracterizada porque el organismo no tiene la capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre, sea porque el páncreas no produce la cantidad necesaria de la hormona insulina, el organismo no la utiliza de un modo eficiente o por ambas circunstancias. De aquí que, dependiendo de la etiología se clasifique como diabetes tipo 1, si es insulino dependiente, es decir que no se produzca la insulina o sea deficiente, o como tipo 2 (DM2), que correspondería a la patología relacionada con la baja eficiencia en el uso de la insulina que se produce. En cuanto a este último tipo, si bien, existe un factor de riesgo hereditario, está principalmente causado por malos hábitos alimenticios y baja actividad física, que condicionan un aumento de peso, lo que representa una condición que supone la mayor parte de los casos de diabetes a nivel mundial, ubicada en el año 2016 como la séptima causa de muerte^{1,2}.

Como resultado de los malos hábitos alimenticios, se mantienen elevados niveles de glucosa en sangre, que determinan a largo plazo trastornos metabólicos, no solo a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono sino en el de las grasas y proteínas. Por lo que se incrementa el riesgo al desarrollo de la DM2, y eventualmente, una vez establecida la diabetes, esta contribuye a la aparición de complicaciones al causar daños a nivel vascular, afectando al corazón, ojos, riñones y sistema nervioso³. Se ha reportado un aumento del doble de probabilidad de aparición de enfermedades cardiovasculares y de muertes en individuos con DM2. Asimismo, aproximadamente el 25% de pacientes de DM2 desarrollan enfermedad renal diabética, caracterizada por

albuminuria persistente y/o con tasa de filtración glomerular reducida, retinopatías y además es la principal causa de amputaciones no traumáticas⁴.

Esta enfermedad suele aparecer en la adultez, pero en la actualidad debido a la rápida urbanización y cambios hacia un estilo de vida más sedentario, esta enfermedad también puede ser diagnosticada en niños^{1,3}. Antes de 1990, era difícil encontrar a niños con DM2, pero en 1994 se reportó en esta población un 16% del total de casos de DM, y en el año 1999, entre el 8 y el 45% de los niños, dependiendo de la localización, que fueron diagnosticados inicialmente con DM1, fueron posteriormente clasificados como DM2⁵.

De aquí que la incidencia en las últimas décadas, haya experimentado un aumento considerable en todo el mundo, considerándose como una de las epidemias más importantes del siglo XXI, y proyectándose para el año 2040 aproximadamente 642 millones de personas afectadas; entre las cuales, al menos un tercio correspondería a mayores de 65 años de edad⁶.

La diabetes es entonces considerada un problema de salud pública, pues no solo afecta a la calidad de vida y, junto a sus complicaciones, aumenta los niveles de mortalidad, sino que además, trae pérdidas económicas importantes para los pacientes que la padecen, sus familias y la economía de los países. Esto, debido a los altos costes de atención médica directa, absentismo laboral y la disminución de la producción, suponen un gasto mundial en atención sanitaria de 850.000 millones de dólares aproximadamente³.

La OMS estimó para Colombia que en el año 2016 el 8% de la población tendría DM⁷ y de acuerdo con la Federación Internacional de la

Diabetes (FID) para el mismo año se reportaron 2.135.380 casos de DM2⁸. En este país, no es sorprendente encontrar una familia en la que alguno de sus integrantes padezca de alguna enfermedad crónica no transmisible o metabólica, entre las cuales además de la diabetes, se encuentra el cáncer, enfermedades cardiovasculares y alguna forma de desorden mental. Es por esto, que las familias colombianas consideran preocupante el futuro de sus integrantes con base a la creencia de que estas enfermedades son exclusivamente de carácter hereditario; y aun cuando uno de los factores etiológicos de la DM2 es la base genética, a la fecha hay evidencias de estudios epidemiológicos que soportan el hecho de que puede prevenirse con solo modificar el estilo de vida⁴.

La Asociación Americana de Diabetes (AAD), en conjunto con otras organizaciones de índole mundial, han recomendado que las personas diagnosticadas con DM2 deberían además de administrarles medicamentos, experimentar cambios en su estilo de vida, como aumentar la actividad física y tener una dieta baja en carbohidratos y grasas⁹. En este sentido, y como se acaba de exponer, el tratamiento juega un papel relevante en el marco del control de la enfermedad, ya que contribuye significativamente en la disminución de la morbilidad. Por una parte, la administración de medicamentos es compleja, dependiendo principalmente de la adherencia de los pacientes, lo que a su vez está relacionado en alto grado con la motivación, comprensión y destreza con que estos manejan las exigencias terapéuticas, lo que indica la necesidad de que exista una adecuada relación entre el personal sanitario y los pacientes¹⁰. Por otra parte, es importante que los pacientes igualmente comprendan que, si bien esta enfermedad no se cura, puede controlarse a niveles que permiten tener una buena calidad de vida,

entendiendo que parte inherente de los mecanismos de la DM2 están relacionados con la dieta. Lo que también supone otra faceta muy importante que deben de llevar a cabo el personal sanitario. Razón que motivó como objetivo de este estudio, revisar cuales son los aspectos que actualmente se manejan con respecto a los mecanismos etiológicos y o patológicos que conllevan al desarrollo de la diabetes Mellitus tipo 2, para contribuir a la formación del personal de salud de primera línea, quienes participan a su vez en el desarrollo de actividades promotoras y preventivas en salud.

Material y métodos

Se realizó una investigación de tipo documental bibliográfica, de estudios sobre los mecanismos y factores de riesgo, que contribuyen con la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los cuales se encuentren publicados en revistas médicas en idioma inglés o español. Los documentos fueron filtrados de acuerdo a los siguientes criterios: publicados durante los años 2010 y 2020; en revistas indexadas en Scopus, Elsevier, Medline o Scielo, verificando en los buscadores Scimago Journal & Country Rank SRJ (<https://www.scimagojr.com/>), ScienDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) y Scielo (<https://scielo.org/>) respectivamente; con los términos de búsqueda: *type 2 diabetes mellitus* Y *mechanism* Y/O *insulin resistance* Y/O *diabetic dyslipidemia* y que, como revisiones o ensayos experimentales, contribuyan a la comprensión de los mecanismos de regulación de la hiperglucemia en DM2.

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

La forma clásica de DM2 es caracterizada por una condición de hiperglucemia, resistencia a la insulina (RI) con alteración relativa de su secreción. Las células pancreáticas tipo β pierden la capacidad de mantener una secreción de niveles adecuados de insulina y ésta a su vez, no es capaz de promover en los tejidos adiposo y muscular el uso eficiente de la glucosa. En parte, porque se produce una disminución de la concentración de la lipasa, enzima que regula los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) que bloquean el transporte de insulina a nivel endotelial y alteran específicamente la captación de glucosa en el tejido muscular¹¹. Estas funciones contribuyen al desarrollo de la RI, que se traduce en un efecto glucotóxico donde el aumento de los niveles de glucosa de forma persistente, que inicialmente ocasiona por sí misma, un aumento de la secreción de insulina, pero que eventualmente produce una disminución de las células β y, por tanto, de su secreción. Este fenómeno ha sido relacionado con signos y síntomas como la obesidad, acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipidemia y patología cardiovascular^{11,12}.

Estudios de corte epidemiológico han demostrado que la RI es multifactorial, y

suele preceder en muchos años al inicio de la DM2, siendo la consecuente disminución de la secreción de insulina es el comienzo de la patogénesis de la DM2. Mientras que las complicaciones tardías de la diabetes se han asociado con el estrés oxidativo, ya que en los trastornos metabólicos se produce un aumento en la producción de radicales libres o las llamadas especies reactivas de oxígeno (ERO) en el sistema fisiológico¹³.

Los niveles de ERO aumentan en la obesidad, especialmente en la obesidad abdominal, que es el principal componente del síndrome metabólico, y puede reducirse mediante la pérdida de peso. La hiperglucemia es la causa principal de la mayoría de las complicaciones por diabetes, y esta condición tiene un efecto perjudicial en muchos tejidos y tipos de células, especialmente en las células endoteliales, pues activa la producción de ERO, presentando una condición de estrés oxidativo e inflamación, que está vinculada a una alta producción de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias. Demostrándose en estudios con animales, que el estrés oxidativo aumenta la resistencia a la insulina en individuos sobrealimentados o que consuman exceso de sal (Figura 1)¹³⁻¹⁵.

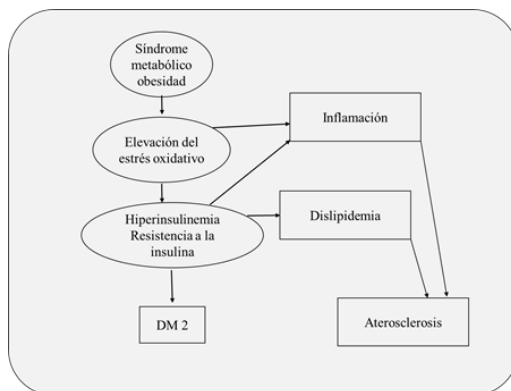


Figura 1. Esquema de relación entre síndrome metabólico y el aumento del estrés oxidativo. Fuente: Tomado de Tangvarasittichai¹³.

El metabolismo de la glucosa y de los lípidos se vincula entre sí de muchas maneras. La manifestación clínica más importante de esta interacción es la dislipidemia diabética, caracterizada por triglicéridos elevados y bajo nivel de colesterol de lipoproteínas alta densidad (HDL-C)¹⁶. Recientemente se ha demostrado que la hipertrigliceridemia y el HDL-C bajo, no sólo son la consecuencia sino también la causa de un metabolismo de la glucosa alterado¹⁷. Esta dislipidemia representa un vínculo importante, entre la enfermedad cardiovascular y la diabetes. A pesar de que no todos los pacientes diabéticos presentan todas las manifestaciones, entre el 60% y 70% de los pacientes muestran al menos una anomalía lipídica^{16,17}.

En la patogénesis de la DM2, también se han estudiado genes relacionados con el desarrollo pancreático y la síntesis, acción y secreción de insulina, identificándose de esta manera varios *loci* genéticos que guardan

relación con una mayor susceptibilidad para padecer de DM2¹¹. Asimismo, se reportan un número de anomalías genéticas relacionadas con la DM2, en donde se observan diferencias significativas entre esos genes y diversas poblaciones étnicas, como en afroamericanos, asiáticos y europeos. Sin embargo, el total de genes descritos, contribuyen con menos del 15% de la predisposición. Ahora bien, la resistencia a la insulina, se diagnostica mayormente en pacientes mayores de 30 años con sobrepeso u obesidad y con antecedentes familiares positivos de DM2, además de que puede desarrollarse muchos años antes de ser diagnosticada como DM2¹³ (Figura 2). Lo cierto es, que la DM2 es la consecuencia de múltiples factores, pero los que tienen mayor peso, aumentando el riesgo a padecerla, principalmente recaen en el estilo de vida, determinado por la dieta y el grado de actividad física, mucho más que la predisposición genética⁴.

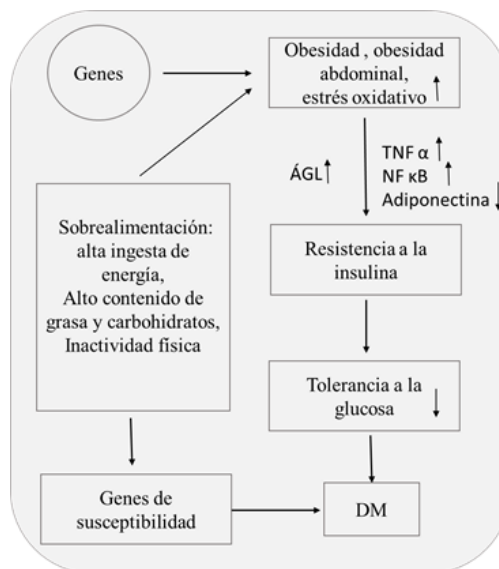


Figura 2. Etiología de la patogénesis de DM2. AGL: ácidos grasos libre; NF-κB: factor nuclear-κB; TNF-α: factor de necrosis tumoral α Fuente: Tomado de Tangvarasittichai¹³.

Resistencia a la insulina en la DM2

Referirse al fenómeno de RI, implica una disminución de la capacidad de la hormona insulina para ejercer su función biológica en los órganos diana, como el hígado, endotelio vascular, músculo esquelético y tejido adiposo. A consecuencia del nivel de glucemia se aumenta la secreción de insulina, lo que da pie a una condición de hiperinsulinemia compensatoria. Ahora bien, pacientes con DM2, o que presenten una condición de hiperglicemia o una reserva pancreática disminuida, no necesariamente presentan una hiperinsulinemia compensatoria, los niveles de insulina pueden estar normales o bajos, así presentan RI¹⁸. Sin embargo, la condición que precede al agotamiento de las células- β y la DM2 es la disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina¹⁹.

La RI puede ser causada por respuesta a fármacos (corticoides) o patologías, puede ser de origen genético o fisiológico (efecto de la hormona de crecimiento, esteroides sexuales), por embarazo y envejecimiento (pérdida de tejido muscular y adiposo)¹⁹⁻²¹. Debe considerarse como una condición fisiológica y no una enfermedad *per se*, más bien esta es el factor de riesgo para la aparición de enfermedades como DM2, diabetes gestacional, dislipidemia aterogénica, hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico e incluso se asocia a la aparición de algunos cánceres¹⁸.

Asimismo, el síndrome metabólico, como la presentación de condiciones de hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares con DM2, obesidad o sobrepeso y que presenten hábitos sedentarios, son factores de riesgo para tener RI, demostrado en adolescentes, y adultos, hombres y mujeres¹⁹⁻²¹. Ahora bien, que un individuo presente RI no implica

necesariamente que vaya a desarrollar DM2, a pesar de ser un individuo de alto riesgo¹⁸.

El tratamiento de la RI incluye medidas no farmacológicas, como mejorar el estilo de vida, el cual es el pilar del tratamiento (ejercicio físico y reducción de peso), y farmacológica, indicada en casos de alto riesgo de sufrir algún evento clínico y hasta ahora con demostrada eficacia junto al perfil de efectos secundarios. En estos casos la droga de elección es la metformina, considerada como el complemento a la indicación de cambio de hábitos alimentarios y realización de actividad física^{18,21}.

Ácidos grasos y la resistencia a la insulina

Los ácidos grasos libres o no esterificados (AGNE), se encuentran en niveles elevados en sangre en la mayoría de las personas obesas y con DM2. Se considera que intervienen en el fenómeno de RI, tanto en el hígado como en el músculo (nivel periférico). La elevación de los AGNE se le vincula con otros factores de riesgo cardiovascular como las dislipidemias, la hipertensión arterial y la hiperuricemia y con la disminución de las células- β ²². Si bien la glucosa estimula la secreción de insulina, al mismo tiempo ejerce un efecto antilipolítico, por lo que disminuyen los niveles plasmáticos de AGNE, aparentemente porque estos compiten con la glucosa, en el músculo esquelético y cardíaco. Diversos estudios señalan que al aumentar la oxidación de lípidos se eleva de forma crónica la concentración de AGNE, y se disminuye la captación muscular de glucosa, específicamente por inhibición del transportador de glucosa, lo que desencadena el desarrollo de RI a nivel muscular. Y por otro lado, en condiciones de sobrealimentación y sedentarismo, se altera la función y sobrevivencia de las células- β al estar expuestas de forma prolongada a los AGNE²².

Por otro lado, está el proceso de peroxidación lipídica, en la que ocurre la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, mediado por radicales libres, como los del grupo hidroxilo (OH⁻), como proceso autocatalítico que produce radicales hidroperóxidos, con la consecuente destrucción y degradación de las membranas celulares. Ya que este es un proceso continuo solo sería detenido por la presencia de los antioxidantes, como la vitamina E. Diversos estudios, reportan que los subproductos de la peroxidación lipídica aumentan en la circulación de los pacientes con obesidad, síndrome metabólico y DM2¹³. Es precisamente en este tipo de pacientes, en los que se observa un incremento de los procesos de estrés oxidativo, los cuales producen las ERO, que además del hidroxilo, están el superóxido (O²⁻) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), los cuales alteran de forma irreversible a las macromoléculas (carbohidratos, proteínas, lípidos y ADN) y eventualmente causan daño a las células. Los subproductos de la oxidación de las macromoléculas, están asociados con la patogénesis de la RI a través de la inhibición de las señales de insulina y la desregulación de las adipocitoquinas¹³.

Homeostasis hormonal de la glucosa y la diabetes Mellitus tipo 2

Anteriormente se creía que solo la deficiencia de insulina era responsable de todas las anomalías metabólicas de la diabetes, directamente asociado al hecho de que su ausencia estimula la lipólisis y proteólisis, procesos relacionados con el estrés oxidativo. Sin embargo, otra hormona, el glucagón, igualmente producida en el páncreas y que aumenta los niveles de glucosa en sangre, pasa a tener importancia en los procesos relacionados con el aumento de la glucosa hepática y cetogénesis. Así, la

hiperglucagonemia está presente en todas las formas de diabetes^{23,24}.

El reconocimiento de las similitudes entre el efecto del glucagón en el hígado y las anomalías hepáticas asociadas con la deficiencia de insulina no tratada, ha planteado la posibilidad de un papel para el glucagón en la patogénesis de la diabetes²⁴. Se ha observado que la secreción de glucagón desregulada y la producción de glucosa hepática inadecuadamente elevada contribuyen a la hiperglucemia en pacientes con DM2. Estudios en animales han determinado que el bloqueo o ausencia de glucagón reduce la producción de glucosa hepática, mejora la tolerancia a la glucosa y mejora la hiperglucemia²⁵. Por otra parte, estudios llevados a cabo en pacientes con DM2 a los que se les administraron antagonistas del receptor de glucagón, se observó una reducción significativa de los niveles de HbA1c y glucosa con buena tolerabilidad general y un bajo riesgo de hipoglucemia²⁶. Por lo tanto, para que se presente una situación de hiperglucemia se requiere de hiperglucagonemia no suprimible de las células α resistentes a la insulina. Se puede beneficiar a pacientes obesos y/o con DM2 mediante la supresión de la secreción y bloqueo del receptor del glucagón²⁷.

Conclusiones

La resistencia a la insulina es una disfuncionalidad de la hormona insulina, relacionada con la obesidad y la consecuente producción de ácidos grasos no esterificados y radicales libres, que por diversas vías alteran las macromoléculas de la membrana celular afectando la entrada de glucosa. Por lo que, la resistencia a la insulina es un indicador de la presencia de una enfermedad no transmisible en el paciente la cual será dependiente del síndrome metabólico.

La DM2 y el resto de los factores de riesgo, son condiciones relacionadas con el síndrome metabólico y son propiciados por estilo de vida inadecuados (mala alimentación y poca actividad física). Por tanto, estas enfermedades son consideradas como controlables, lo que implica que la mejor estrategia de control, sigue siendo la aplicación de medicina preventiva e integral.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, Datos y cifras [Internet]. Actualización 8 de junio 2020. [citado 29 diciembre 2020]. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Kumar N, Balakrishnan R, Kana V. A pilot cross-sectional survey on awareness and practice regarding Type 2 diabetes mellitus and its management with Yoga. *J Ayurveda Integr Med.* 2020; 11(2): 106-109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2020.01.001>
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice.* 2018; 138:271-281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
4. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 88–98. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
5. Manrique-Hurtado H, Aro-Guardia P, Pinto-Valdivia M. Diabetes tipo 2 en niños. Serie de casos. *Rev Medica Hered [edición electrónica].* 2015 [citado 12 abril 2020]; 26(1). Disponible en URL: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100002
6. Martínez JC, Sangrós JG, García FS, Millaruelo JT, Díez JE, Bordonaba DB, Ávila LL. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrología.* 2018; 38(4): 401–413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.025>
7. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, Perfiles de los países 2016 [Internet]. [citado 29 diciembre 2020]. Disponible en URL: <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/es/>
8. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa Á. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2016; 28(5): 245–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
9. Hernández GA, Jiménez AC, Bacardí MG. Efecto de las dietas bajas en carbohidratos sobre la pérdida de peso y hemoglobina glucosilada en personas con diabetes tipo 2: revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2015; 32(5): 1960-1966. DOI: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9695>
10. Guzmán-Priego CG, Baeza-Flores GC, Atilano-Jiménez D, Torres-León JA, León-Mondragón ODJ. Efecto de una intervención educativa sobre los parámetros bioquímicos de pacientes diabéticos de un servicio médico institucional. *Atención Fam.* 2017; 24(2): 82–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.af.2017.04.005>
11. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. *Medicine Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2016; 12(17): 935–946. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.001>
12. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Rev.* 2007; 28: 187–218. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/10.1210/er.2006-0038>

13. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J diabetes* 2015;6(3):456–480 DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>
14. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković M, Rudić-Grujić V, Paunović M, Arsić A, et al. Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Funct Foods*. 2019; 64: e103692 DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103692>
15. Wan T, Li X, Sun Y, Li Y, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother*. 2015; 74: 145–147. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.08.002>
16. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014; 63(12): 1469–1479. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>
17. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(5): 353–362. DOI: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>
18. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG, et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chil*. 2015; 143(5): 637–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000500012>
19. Rojas-Gabullí MI, Núñez O, Del águila C, Briceño M, Valenzuela N. Resistencia a insulina en adolescentes obesos. *An la Fac Med [edición electrónica]* 2010 [citado 12 abril 2020]; 71(1):13–7. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000100003
20. Fernández M, Basurto L, Córdova N, Vásquez A, Tepach N, Vega S, et al. La grasa epicardica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopausicas. *Rev española Cardiol [edición electrónica]* 2014 [citado 12 abril 2020]; 67(6):436–41. Disponible en: URL: <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.013>
21. Pajuelo J, Bernui I, Sánchez J, Arbañi H, Miranda M, Cochachin O, et al. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. *An la Fac Med [edición electrónica]* 2018 [citado 12 abril 2020]; 79(3):200–5. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i3.15311>
22. Costa JEG, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.06.001>
23. Girard J. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Biochimie*. 2017; 143: 33-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.10.004>
24. Lee YH, Wang M-Y, Yu X-X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia*. 2016; 59(7): 1372-1375. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3965-9>
25. Kelly R, Garhyan P, Raddad E, Fu H, Lim C, Prince M, et al. Short-term administration of the glucagon receptor antagonist LY2409021 lowers blood glucose in healthy people and in those with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab [edición electrónica]* 2015 [citado 12 abril 2020]; 17(4):414-22. Disponible en: URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12446>
26. Kazda CM, Ding Y, Kelly RP, Garhyan P, Shi C, Lim CN, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist ly2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies. *Diabetes Care [edición electrónica]* 2016 [citado 12 abril 2020]; 39(7):1241-9. Disponible en: URL:

<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-1643>

27. Lee Y, Berglund ED, Yu X, Wang M-Y, Evans MR, Scherer PE, et al. Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires

insulin-resistant alpha cells. Proc Natl Acad Sci [edición electrónica] 2014 [citado 12 abril 2020];111(36):13217-22. Disponible en: URL: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1409638111>.

