

## DIABETES MELLITUS TIPO II

### ETAPAS EVOLUTIVAS Y FISIOPATOLOGIA

B. REYES-LEAL, E. ARDILA, J. C. CARRILLO

Dentro del término diabetes mellitus (DM), incluimos hoy dos cuadros clínicos en los cuales coincide la presencia de niveles anormales de glicemia. Estos dos cuadros corresponden a lo que se ha denominado diabetes juvenil y diabetes del adulto, con o sin tendencia a la cetoacidosis; diabetes del flaco y diabetes del obeso, insulino o no insulino-dependiente. A pesar de que éstos nombres corresponden la mayoría de las veces a la realidad, se prestan a confusiones por el hecho de existir situaciones intermedias. Así, podemos afirmar que existe diabetes tipo adulto en el niño, que el diabético no insulino-dependiente puede hacerse insulino-dependiente, o que podemos observar un coma cetoacidótico en pacientes "sin tendencia a la cetoacidosis". Por esta razón es mejor denominar las diabetes mellitus tipo I y tipo II (Tabla 1).

No se trata de dividir una misma entidad en dos aspectos o dos circunstancias clínicas; se trata, realmente, de dos entidades diferentes tanto en su etiología como en su fisiopatología, diagnóstico, manejo, complicaciones y pronóstico (1-3).

La diabetes tipo II es aquella que se presenta en sujetos obesos y evoluciona durante muchos años sin manifestaciones clínicas de importancia. Su diagnóstico se sospecha en presencia de obesidad y crisis de hipoglicemia; o, mucho menos frecuentemente, en presencia del cuadro clásico de poliuria y polidipsia. Muchas veces se descubre durante un chequeo de rutina. En circunstancias excepcionales, generalmente inducidas por un cuadro inflamatorio en un diabético tipo II no diagnosticado

Tabla 1. Los dos tipos de diabetes mellitus.

TIPO I: Juvenil, del sujeto delgado con tendencia a la cetoacidosis insulino-dependiente

TIPO II: Adulto, del sujeto obeso sin tendencia a la cetoacidosis no insulino-dependiente

---

Dr. Bernardo Reyes-Leal, Dr. Enrique Ardila, Dr. J. César Carrillo: Sección de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Reyes.

previamente, se puede presentar un cuadro de cetoacidosis.

El estudio de estas diferentes presentaciones clínicas, de los datos obtenidos en el laboratorio (básicamente niveles de glicemia e insulinemia durante una curva de tolerancia a la glucosa oral) y de la fisiopatología propuesta en la segunda parte de esta presentación, nos ha permitido dividir la historia biológica de la DM tipo II en tres etapas evolutivas. Al médico que maneja un paciente diabético el primer razonamiento lo debe conducir a considerarlo como tipo I o tipo II; si se trata de un diabético tipo II, el poder situarlo en una de las etapas evolutivas que vamos a definir será de una gran ayuda para la comprensión de la sintomatología y el laboratorio, para el manejo y para el establecimiento de un pronóstico.

### ETAPAS EVOLUTIVAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II

**Etapa 1.** Se caracteriza clínicamente por la existencia de obesidad, con o sin crisis de hipoglicemia (presentes en aproximadamente el 23% de los casos). En la mayoría de los casos se encuentra obesidad en otros miembros de la familia.

En esta etapa el laboratorio muestra: a) Glicemia normal en ayunas, menor de 96 mg/dl por la técnica de Somogyi-Nelson. La cifra correspondiente por la técnica de glucosa oxidasa, que estamos tratando de precisar, se sitúa alrededor de 110 mg/dl.

b) Aumento "anormal" de la cifra de glicemia 30 minutos después de la ingestión de glucosa. El término "anormal" no es fácil de precisar. Un grupo de sujetos delgados, entre los 20 y 25 años de edad, presenta una cifra promedio de glicemia de 105 mg/dl (Somogyi); por el contrario, un grupo de edad similar y solamente diferenciable por el exceso de peso presenta un valor promedio de 132 mg/dl. Es decir, que el segundo grupo, el de sujetos obesos,

presenta un "escape hepático de glucosa" mayor que el del primer grupo. Este nivel debe juzgarse en función de la edad; no es lo mismo encontrar una glicemia de 160 mg/dl, a los 30 minutos después de glucosa oral en un sujeto de 60 años, que encontrarla en un niño de 10 años. Es posible que la alteración biológica sea la misma, pero el pronóstico será obviamente peor en el niño.

c) Hipoglicemia tardía en un 23% de los casos. Generalmente ocurre hacia los 180 minutos después de la ingestión de glucosa. Existen dos criterios para hablar de hipoglicemia a partir de las cifras de una curva de tolerancia a la glucosa. El primero es aceptarla cuando se encuentra una glicemia inferior a 60 mg/dl. El segundo consiste en establecer el llamado "índice de hipoglicemia" (4): para hacerlo basta calcular la diferencia entre el valor más elevado y el más bajo de una curva de glicemia y luego dividirla por éste. Si la cifra obtenida es superior a 1,0, se puede hablar de hipoglicemia.

d) Hiperinsulinismo. Es el componente esencial, desde el punto de vista de laboratorio de esta etapa. Sin embargo, es obviamente más difícil de obtener y no se puede considerar como un examen de rutina. El sujeto normal presenta niveles de insulinemia basales menores de 20 microunidades ( $\mu$ U) por mililitro; después de ingerir glucosa presenta un pico, situado alrededor de 70  $\mu$ U/ml. a los 30 minutos, y a los 60 minutos ha regresado a sus valores basales. Por el contrario, el sujeto diabético tipo II en esta etapa inicial, a pesar de presentar valores basales semejantes, continúa con valores elevados (mayores de 50  $\mu$ U/ml) hasta la segunda o tercera hora. Es posible que una determinación única de insulinemia, 2 horas después de glucosa oral, sea una prueba práctica y fácil de interpretar.

En resumen, la etapa 1 se caracteriza clínicamente por obesidad y en algunas

ocasiones por crisis de hipoglicemia. El laboratorio muestra glicemia normal en ayunas, hiperglicemia post-glucosa oral (escape hepático de glucosa), hipoglicemia tardía eventual y, en forma constante, hiperinsulinemia (Figura 1).

**Etapa 2.** Durante esta etapa se mantiene el sobrepeso, tal vez con menos tendencia a aumentarlo, ya no se observan crisis de hipoglicemia y en un 60% de los casos hay poliuria y polidipsia; puede presentarse cetosis o inclusive, coma cetoacidótico, generalmente durante un episodio inflamatorio.

En esta etapa el laboratorio se caracteriza por: a) Hiperglicemia en ayunas. Es

el cambio esencial; ya no se trata de no poder detener en el hígado una carga de glucosa oral, se trata de un exceso de producción endógeno de glucosa.

b) Hiperinsulinemia, semejante a la de la primera etapa. Podría pensarse que frente a cifras de glicemia mucho más elevadas, estos niveles de insulina ya demuestran un "agotamiento" relativo de las células beta.

En resumen la etapa 2 se caracteriza básicamente por hiperglicemia en ayunas en un sujeto todavía obeso.

**Etapa 3.** Es la fase terminal, en la cual el sujeto presenta una sintomatología

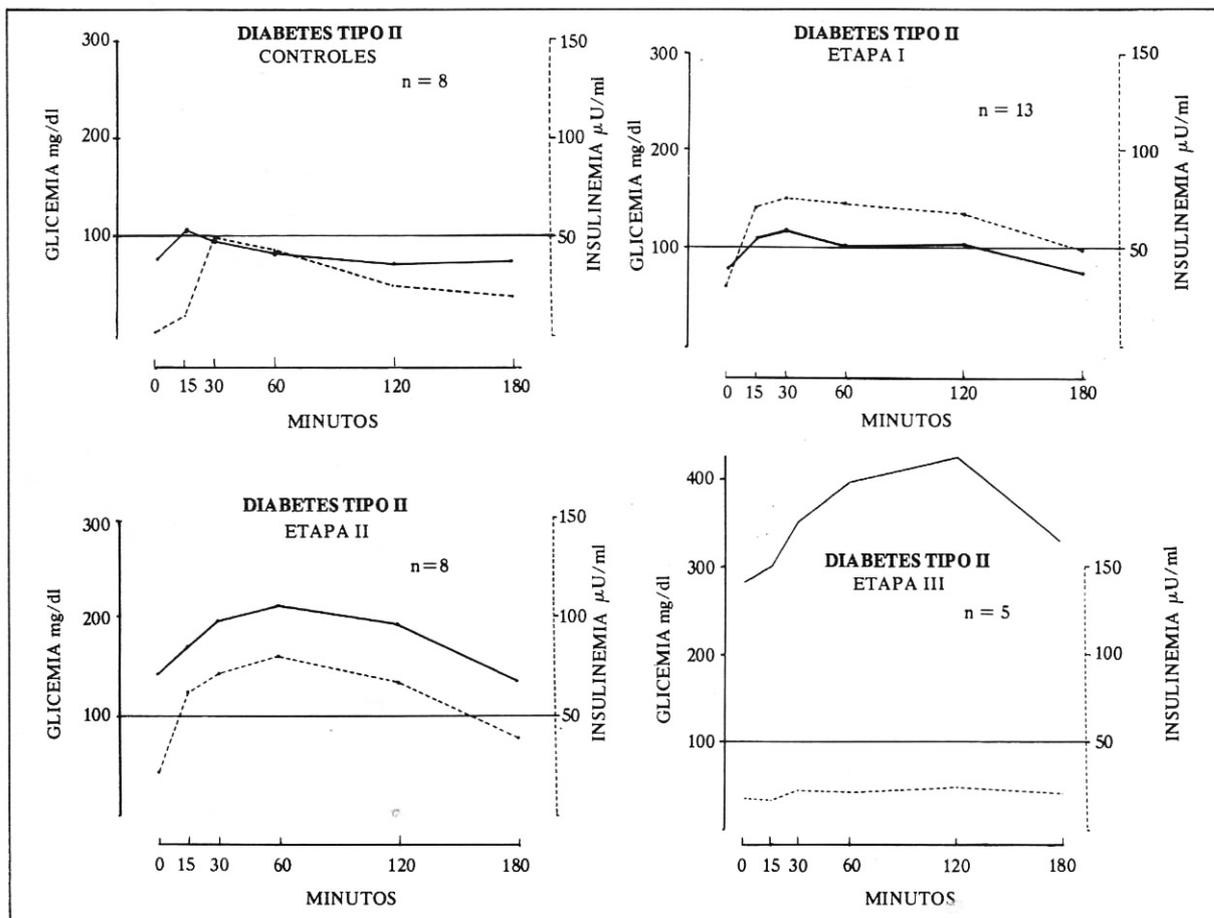


Figura 1. Glicemia e insulinemia durante la curva de glicemia oral (1 g por kg de peso) que caracterizan a las tres etapas evolutivas de la diabetes mellitus tipo II.

semejante a la DM tipo I, es decir, pérdida de peso, poliuria, polidipsia y tendencia a la cetoacidosis. El sujeto se está volviendo insulino-dependiente.

En esta etapa el laboratorio muestra: a) Glicemia en ayunas y después de glucosa oral elevadas; es claro que en presencia de una hiperglicemia en ayunas, es inútil realizar curva de glicemia.

b) Insulinemias bajas. No hay aumento de los niveles de insulina después de glucosa oral.

No debe confundirse un diabético tipo II en la tercera etapa, con un diabético tipo I. En el primer caso la imposibilidad de producir insulina es el resultado de un proceso generalmente muy largo y siempre precedido por una etapa de hiperproducción de insulina, generalmente con obesidad; en el segundo, las células beta han sido destruidas desde una edad temprana, posiblemente por un proceso viral, y el sujeto es insulino-dependiente desde el comienzo de su enfermedad.

### HIPOTESIS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II

Una serie de experimentos llevados a cabo en nuestra sección han sido orientados hacia el estudio de la fisiopatología de la diabetes tipo II. El hecho inicial consiste en la observación de una diferencia en los niveles plasmáticos de glucosa, después de glucosa oral, en una serie de personas, cuando se les compara con los de la mayoría de la población.

En efecto, estas personas presentan, después de la administración de glucosa oral, cifras de glicemia en vena periférica superiores a las del conjunto de la población. A este fenómeno lo denominamos "escape hepático de glucosa"; en efecto, el hígado es el único que puede explicar esta diferencia, la cual se puede observar a partir del octavo minuto después de la inges-

Tabla 2. Glicemia periférica cada dos minutos después de glucosa oral (1g por kg de peso corporal) en sujetos delgados y obesos.

	A	2	4	6	8	10	12	15 Minutos
Normales	75	75	75	72	77	85	84	82
Obesos	75	75	84	85	98	100	119	134

tión de la glucosa (5). La Tabla 2 muestra las cifras de glicemia, obtenidas cada dos minutos después de la ingesta oral de glucosa, en sujetos de la misma edad y que solamente se diferencian por la existencia o no de sobrepeso.

A partir de los años cincuenta y, con mayor intensidad en la década de los sesenta, revivió con muchas más posibilidades técnicas (especialmente el radioinmunoanálisis), un concepto expresado por Moore desde 1906 (6), sobre la existencia de sustancias duodenales responsables de la secreción de insulina. Los trabajos clásicos de Conard (7) y McIntyre (8) demostraron un mayor aumento en la secreción de insulina cuando se administra glucosa por vía oral, comparada con la observada después de glucosa endovenosa.

Nuestros experimentos iniciales consistieron en estudiar los niveles de glicemia periférica obtenidos después de administrar glucosa por vía oral, depositándola por intermedio de una sonda a diferentes niveles del tubo digestivo (9). Así, pudimos observar que la glicemia periférica se eleva anormalmente cuando la glucosa es depositada después del duodeno (Figura 2). Todo sucede como si el paso de la glucosa por el duodeno fuera indispensable para que esa carga pueda ser "detenida" por el hígado y no se produzca el escape hepático de glucosa.

En una segunda serie de experimentos obtuvimos sangre portal, por cateterismo del vestigio de la vena umbilical, y medimos glicemia e insulinemia cada minuto, durante quince minutos, después de administrar glucosa oral. Los resultados, que

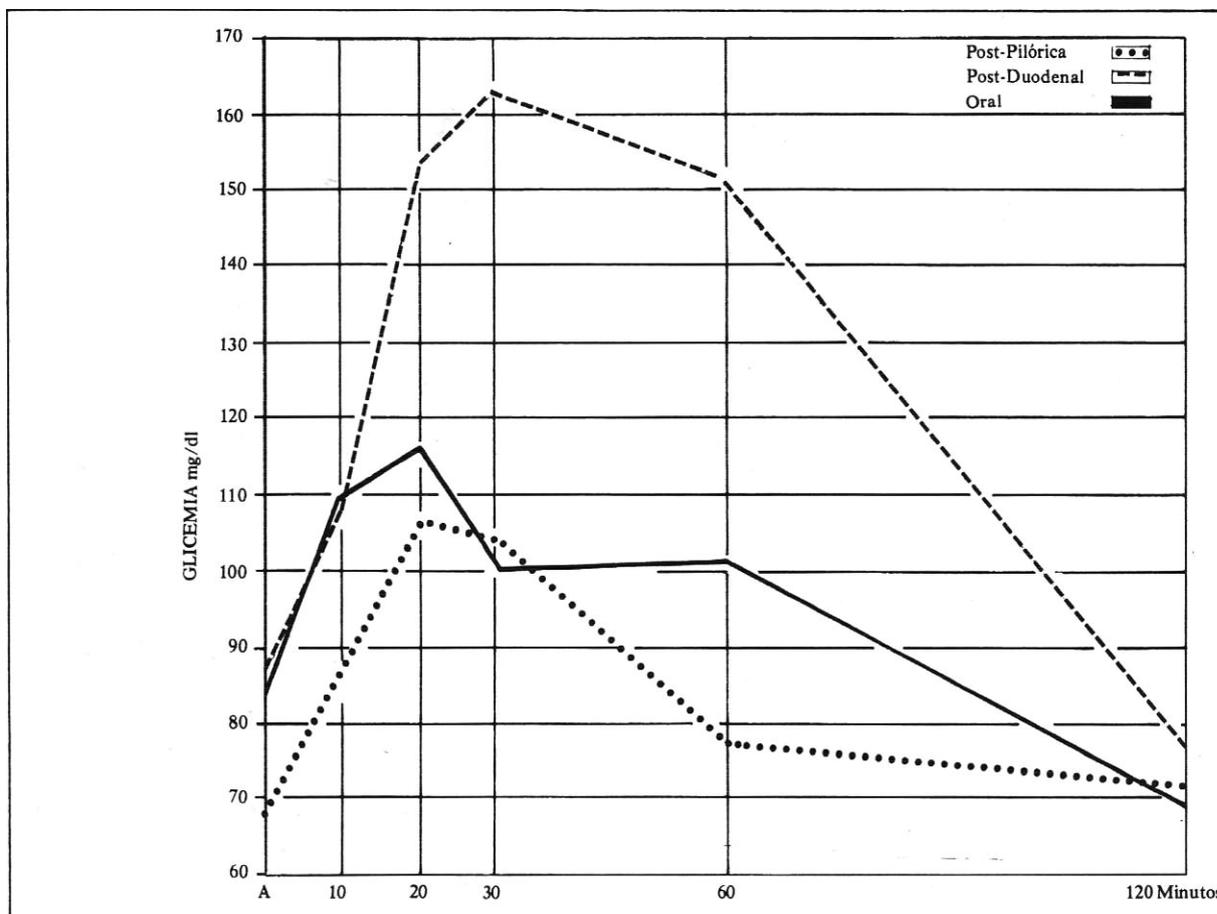


Figura 2. Glicemia periférica después de la administración de glucosa por vía oral, depositándola en la región pilórica y después de la tercera porción del duodeno. Dosis iguales de 1 g por kg de peso.

se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 3, permiten observar dos hechos importantes: en primer lugar, el aumento de la glucosa en vena porta solamente empieza a ser visible a partir del octavo minuto; en segundo lugar, los valores de insulinemia presentan dos picos: el primero desde el minuto dos y el segundo hacia el minuto diez, después del comienzo de la ingesta de la carga de glucosa. Es decir, que el primer pico (conocido como pico precoz) aparece antes del aumento de la glicemia y por lo tanto no depende de él. Las medidas simultáneas de insulina en vena periférica no permiten ver este pico precoz y solamente se observa un aumento de la insulinemia a partir del décimo minuto, lo cual permite relacionarlo con el segundo pico observado en vena porta.

Tabla 3. Glicemia portal después de glucosa oral (1g por kg de peso).

CASOS	MINUTOS							
	0	2	4	6	8	10	15	30
1	74	88	81	74	78	81	96	96
2	89	100	104	89	111	104	127	140
3	92	100	103	92	107	103	115	136
4	92	100	96	115	96	128	128	150
5	88	57	77	81	92	92	108	161
6	82	93	96	93	96	107	152	144
7	89	86	89	93	123	143	135	126
8	96	89	89	89	92	89	100	116
9	—	82	75	75	79	75	97	123
10	—	—	—	68	51	96	115	128
11	78	78	81	89	108	133	171	193
<b>PROMEDIO</b>	86	87	89	87	93	104	122	137

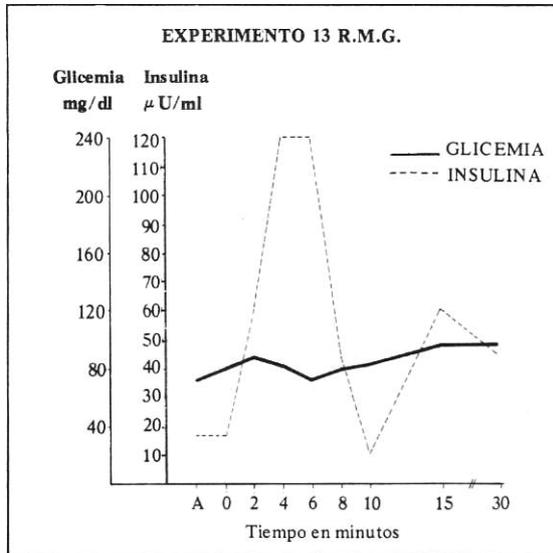


Figura 3. Glicemia e insulinemia portal después de la administración oral de glucosa (1 g por kg de peso).

Todo hace pensar que la secreción inicial de insulina llega a la célula hepática antes que la ola de hiperglicemia y es la que permite, cualquiera que sea su destino posterior intra-hepático, su fosforilación. Es posible que la insulina actúe a través de una activación de la glucoquinasa hepática (10).

No ha sido posible estudiar, en un número suficiente de casos, los niveles de insulinemia portal en pacientes diabéticos tipo II, con el objeto de saber si presentan o no, pico precoz de secreción de insulina. Sin embargo, un experimento indirecto puede hacer pensar que el pico precoz no existe.

En una paciente obesa (Figura 4), con niveles de glicemia basal alrededor de 150 mg/dl y post-glucosa alrededor de 300

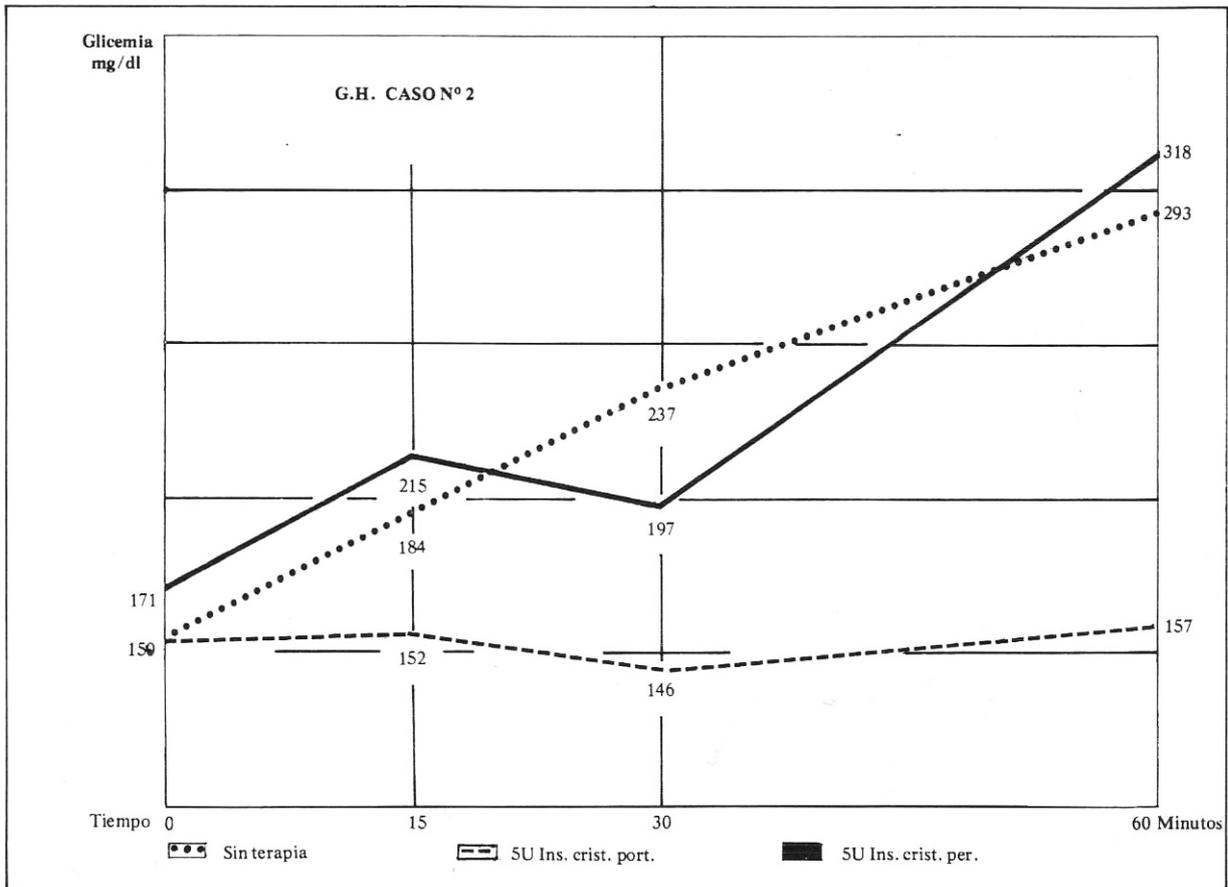


Figura 4. Cambios en la curva de glicemia en un sujeto diabético tipo II, en etapa 2, después de administrar insulina cristalina simultáneamente con la glucosa, en vena periférica y en vena porta.

mg/dl, administramos insulina cristalina endovenosa en la misma cantidad (5 unidades), inicialmente en una vena periférica y posteriormente en la vena porta con ingesta oral de glucosa simultánea en ambas oportunidades.

Las cifras de glicemia presentaron un aumento similar cuando se administró la insulina en la vena periférica; en cambio, cuando se administró en vena porta, la glicemia basal no se modificó a partir de la cifra de 150 mg/dl, durante las tres horas del experimento. Todo hace pensar que la llegada al hígado de las 5 unidades de insulina antes del aumento de la glicemia portal, le permitió al hígado "detener" la ola de hiperglicemia y evitar el escape hepático de glucosa.

En resumen, la anomalía inicial que presenta el diabético tipo II parece consistir en la imposibilidad por parte del hígado de "detener" una ola de hiperglicemia portal y permitir por lo tanto una hiperglicemia periférica transitoria después de la ingesta oral de glucosa. Aún cuando no pueda afirmarse en forma definitiva, el escape hepático de glucosa debe estar relacionado con un trastorno en la secreción rápida (pico precoz) de insulina. Debe tratarse, o bien de una anomalía en la síntesis o liberación de la hormona duodenal responsable del mensaje, o bien de la imposibilidad de la célula beta de responder a un mensaje correcto.

Como consecuencia inmediata del escape de glucosa y de la hiperglicemia periférica, existe un estímulo exagerado de la célula beta, la cual sufre un proceso de hiperplasia con hiperfunción e hiperinsulinismo. Los trabajos morfológicos clásicos de Ogilvie (11) son particularmente claros en este sentido. La evolución futura produce una disminución funcional de estos islotes hiperestimulados, la cual toma, por razones que no están claras, un tiempo variable según los sujetos. Un obeso puede permanecer obeso (es decir hiperinsuli-

némico) por un tiempo muy prolongado, inclusive toda su vida; sin embargo, la evolución hacia el agotamiento y la insulino-dependencia no es excepcional.

Creemos que la fisiopatología de la diabetes tipo II es relativamente clara y permite un manejo lógico de los pacientes cualquiera que sea la etapa evolutiva. El futuro permitirá aclarar cuál es la anomalía en la comunicación entre el intestino y la célula beta que da origen al trastorno funcional inicial: el escape hepático de glucosa.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Fajans, S.S., Cloutier, M.C. and Crowther, R.L.: Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. The Banting memorial lecture. *Diabetes* 27:1112-1125, 1978.
- 2.— Kobberling, J.: Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. *Diabetologia* 7:46, 1971.
- 3.— Irvine, W.J., McCallum, C.J., Gray, R.S., Campbell, C.J., Duncan, L.J.P., Farquhar, J.W., Vaughan, H. and Morris, P.J.: Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA type. *Diabetes* 26: 138-147, 1977.
- 4.— Hadji-Georgopoulos, A., Schmidt, M.I., Margolis, S. and Kowarsky, A.A.: Elevated hypoglycemic index and late hyperinsulinism in symptomatic hypoglycemia. *J.C.E.M.* 50: 371-376, 1980.
- 5.— Reyes-Leal, B., Castro, A., Bernal, E. et Guardiola, O.: Le rôle du duodenum dans l'insuline secretion. *Sem. Hop. Paris* 49: 1611-1617, 1973.
- 6.— Moore, B., Edie, E.S., Abram, J.H.: On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem. J.* 1: 28, 1906.
- 7.— Arnould, Y., Bellens, R., Frankson, J.R.M. and Conard, V.: Insulin response and glucose C14 disappearance rate during the glucose tolerance test in the unanesthetized dog. *Metabolism* 12: 1122, 1963.
- 8.— McIntyre, N., Holdsworth, C.D. and Turner, D.S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol.* 24: 1317, 1965.
- 9.— Reyes-Leal, B., Bozón, E., Guardiola, O. y Friede, J.: Estudios sobre el complejo pancreático-duodenal. Informe preliminar. II Congreso Bolivariano de Endocrinología. Simposios pp. 148-152, Lima, 1969.
- 10.— Sols, A.: Hexokinase and glucokinase in control of glycogen metabolism, pp. 301-304, A Ciba Foundation Symposium, J. & A. Churchill, Ltd. Publishers, London, 1970.
- 11.— Ogilvie, R.F.: The endocrine pancreas in human and experimental diabetes in *Colloquia of Endocrinology: The Aetiology of diabetes mellitus and its complications*, pp. 49-74, Ciba Foundation, J. & A. Churchill, Ltd. Publishers, London, 1964.