

DIABETES

INTRODUCCION

G. TORO

"El conocimiento es como una esfera, que cuanto más crece más puntos de contacto tiene con lo desconocido" y esto, ustedes lo irán a escuchar de personas extraordinariamente calificadas, nos ha pasado con la diabetes mellitus.

En el New England Journal of Medicine de febrero de este año, refieren un caso que pone a funcionar nuestra fantasía: se trata de un diabético de 27 años que es admitido al Hospital General de Toronto con una severa cetoacidosis, con su pléyade de manifestaciones, amén de unas cifras muy altas de glicemia y que termina falleciendo a pesar de buena hidratación etc. ¿Por qué - anota el articulista - destacar este caso que puede ser el pan nuestro de cada día en cualquier hospital del mundo? Pues bien, el caso de Leonard Thompson en 1922 es un mojón inolvidable en la historia de la diabetología, ya que en esa entonces un cirujano ortopedista de apellido Banting y un recién egresado de nombre Best bajo los auspicios de Macleod, profesor de fisiología, luchaban por aislar la "isletina", también llamada "suero de Macleod", y fue inyectada en las caderas del señor Thompson. Se había aplicado la primera inyección de insulina en la historia.

¡Cuánta agua no ha corrido bajo el puente desde ese entonces...! Cuánto no se ha investigado sobre la molécula de la hormona, sus receptores, antagonistas, etc. Incluso se ha llegado a jugar con los cromosomas de un

humilde colibacilo para que la produzca en cantidad comercial y no obstante seguimos ignorando la respuesta a un sinnúmero de preguntas. Creíamos haber solucionado el mare magnum de la clasificación cuando dividimos los diabéticos en los del grupo I y grupo II, ilusión que como ustedes verán, se desvaneció pronto cuando de cada uno de ellos surgieron una serie de variantes con características muy *suigeneris*.

¿Qué no decir de lo que ignoramos de la razón misma de las complicaciones degenerativas? ¿Por qué enfermos al parecer similares, unos las hacen a marchas forzadas en tanto que otros o no las tienen o son muy discretas?

Quisiera estar vivo en el año dos mil para conocer las respuestas que se han encontrado a estos interrogantes. Pero no todo ha de ser negativo y ustedes oirán hoy ilustradas exposiciones sobre los avances en el campo, cosas nuevas muchas de las cuales - la verdad sea dicha - yo ignoraba y de todo esto quizás algunos salgan "con la dulce manía" de trabajar en diabetología, en la cual al lado de fracasos como en cualquier actividad médica, tanto podemos hacer para que los afectos de esta enfermedad lleven una vida normal y productiva.

Dr. Gabriel Toro Mejía: Profesor de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (ret.); Jefe. Servicio de Medicina Interna, ISS Seccional Antioquia, Medellín.

FACTORES GENETICOS Y AMBIENTALES

E. PIMENTEL

La diabetes mellitus es un síndrome de origen genético-ambiental complejo caracterizado por una tendencia a la hiperglicemia (hiperglicemia en ayunas o disminución en la tolerancia a los carbohidratos). El mecanismo patogénico fundamental de la diabetes consiste en una falta absoluta o relativa de insulina.

El síndrome diabético se puede clasificar etiológicamente en tres grupos principales (1):

1. Diabetes primaria o esencial, no atribuible a una causa determinada.

2. Diabetes asociada con síndromes genéticos conocidos que se heredan de una manera mendeliana sencilla (herencia monogénica).

3. Diabetes secundaria, que se debe a factores diabetogénicos conocidos (por ejemplo, pancreatectomía, daños en los islotes pancreáticos por pancreatitis u otras enfermedades).

La variedad etiológica más frecuente de diabetes es la llamada primaria o esencial, de la cual se conocen dos formas clínicas y etiopatogénicas diferentes, que son:

Diabetes tipo 1. Ocurre principalmente en niños y jóvenes, aunque puede comenzar en cualquier edad; se caracteriza por dependencia de insulina, niveles de glicemia inestables y propensión a la cetoacidosis.

Diabetes tipo 2. Comienza generalmente en personas mayores de 40 años, aunque algunas veces se observa en personas más jóvenes, y se caracteriza por resistencia relativa a la insulina, respuesta a ciertos medicamentos hipoglicemiantes (sulfonilúreas) y resistencia a la cetoacidosis.

La diabetes tipo 2 es la más frecuente, comprendiendo aproximadamente el 90% de los casos. En su origen están implicados factores genéticos complejos (poligénicos); casi la mitad de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un pariente (o varios parientes) cercanos que padecen del mismo tipo de diabetes

(2) y la tasa de concordancia para diabetes tipo 2 en gemelos idénticos (monocigóticos) es de casi 100%, en contraste con la diabetes tipo 1, en la cual la tasa es cercana al 50% (3). Sin embargo, en la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 no se puede demostrar un patrón claro de herencia mendeliana y la influencia de factores ambientales variados (consumo exagerado de alimentos, falta de ejercicio, estados de tensión emocional sostenida, etc.) puede contribuir a desencadenar la enfermedad. En consecuencia, la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 se atribuyen a un origen multifactorial (factores poligénicos asociados a factores ambientales variados). En raras ocasiones este tipo de diabetes se presenta en personas jóvenes y se hereda de manera autosómica dominante (4).

La diabetes tipo 1 es menos frecuente y se caracteriza por una deficiencia marcada en la secreción de insulina, por lo cual estos pacientes dependen necesariamente del aporte exógeno de esta hormona. La importancia de factores hereditarios en el origen de la diabetes tipo 1 no es tan aparente como en la tipo 2; cerca del 90% de los niños con diabetes tipo 1 no tienen parientes de primer grado que sufran de diabetes (5). Sin embargo, el riesgo de los hermanos de niños diabéticos para desarrollar esta enfermedad está aumentado en cerca de 10 veces por encima del que existe en la población general (6). Lo que parece heredarse en la diabetes tipo 1 es una susceptibilidad genética para factores ambientales capaces de dañar, generalmente de una manera irreversible, las células beta de los islotes pancreáticos (7). Esta susceptibilidad se asocia estrechamente con ciertos tipos de antígenos del sistema principal de histocompatibilidad HLA, particularmente con las especificidades del grupo B: B8, B15 y B18, y del grupo D: DR3 y DR4 (8, 9), así como también con un raro factor B del sistema de la properdina, el factor BfF1 (10), pero este último sólo en casos en los cuales la enfermedad comienza antes de los 16 años de edad. Tanto

los genes del sistema HLA como el del factor B de la properdina están ubicados en los brazos cortos del autosoma 6 humano.

La naturaleza de los factores ambientales capaces de dañar las células beta de los islotes pancreáticos en sujetos genéticamente susceptibles, produciendo diabetes tipo 1, permanece todavía poco conocida, pero se sospecha que ciertos agentes virales están relacionados etiológicamente con esta enfermedad. Los virus más sospechosos en este sentido son el de la rubéola (en casos raros de rubéola congénita), el de la parotiditis y el virus Cocksackie tipo B4 (11). Este último virus ha sido aislado del páncreas de un niño que falleció con diabetes tipo 1 y sus propiedades diabetogénicas fueron luego demostradas en animales de experimentación (12). Sin embargo, es preciso aceptar que sólo una minoría muy pequeña de los sujetos infectados por el virus de la parotiditis o el virus Cocksackie tipo B4 llegan a desarrollar diabetes. Otros factores genéticos y ambientales, aparte de la infección son necesarios para que se desarrolle la enfermedad.

Varias líneas de evidencia indican que varios procesos de autoinmunidad están relacionados patogénicamente con la diabetes tipo 1 (8, 13). La asociación de este tipo de diabetes con otras enfermedades que tienen mecanismos autoinmunes conocidos ha sido bien demostrada. Además, es frecuente la presencia de lesiones inflamatorias con infiltración linfocitaria en los islotes pancreáticos de casos fatales recientes de diabetes tipo 1; estas lesiones se han descrito con el nombre de insulitis. Por otra parte, también se encuentran anticuerpos contra islotes pancreáticos (ICA) en una proporción alta de pacientes con diabetes tipo 1, sobre todo en los casos de comienzo reciente.

En raros casos de diabetes se ha demostrado la presencia de insulinas de estructura anormal, productos de mutación del gen estructural de la insulina (14, 15). Estos casos han sido denominados colectivamente como insulinoopatías (16); probablemente ellos constituyen una minoría muy pequeña del conjunto total de los pacientes diabéticos. También se han descrito casos raros de diabetes

debidos a defectos en los receptores celulares de la insulina, por ejemplo, en pacientes con acanthosis nigricans (17) o con ataxia-telangiectasia (18); en estos casos existe una marcada resistencia a la insulina.

Por último, es preciso mencionar la asociación relativamente frecuente de diabetes con una variedad de enfermedades hereditarias conocidas y con diversos tipos de anomalías cromosómicas (1, 19). Los mecanismos responsables de estas asociaciones permanecen todavía desconocidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— PIMENTEL E. Some aspects of the genetics and etiology of spontaneous diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat* 1979; 16: 193-201.
- 2.— PIMENTEL E. Estudios estadísticos sobre diabetes sacarina (429 casos). *Acta Med Venez* 1961; 9: 13-24.
- 3.— BARNETT AH et al. Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.
- 4.— FAJANS SS et al. Clinical and etiological heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109: 1774-1785.
- 5.— GOLDSTEIN S, PODOLSKY S. The genetics of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1978; 62: 639-654.
- 6.— DEGNBOL B, GREEN A. Diabetes mellitus among first and second degree relatives of early onset diabetes. *Ann Hum Genet* 1978; 42:25-47.
- 7.— BLOOM A. The nature of diabetes. *J R Soc Med* 1978; 71: 170-179.
- 8.— CAHILL GF, McDEVITT HO. Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion. *N Engl J Med* 1981;304: 1454-1465.
- 9.— ROTTER JI, RIMOIN DL. The genetics of glucose intolerance disorders. *Am J Med* 1981; 70: 116-125.
- 10.— BERTRAMS J et al. Age-related association of insulin-dependent diabetes mellitus with BfF1 and the HLA-B18. BfI haplotype. *Diabetologia* 1981; 21: 47-49.
- 11.— PIMENTEL E. Virus y diabetes. *Rev Domin Diabetes (Inden)* 1978; 3:37-38.
- 12.— YOON JW et al. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreases of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 1173-1179.
- 13.— NERUP J et al. HLA, autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus. En: CRETZFELDT W et al, eds. *The genetics of diabetes mellitus*. Berlin: Springer Verlag; 1976.
- 14.— TAGER H et al. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 1979; 281: 122-125.
- 15.— WOLLMER A et al. Two mutant forms of human insulin. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1981; 362: 581-591.
- 16.— GABBAY KH. The insulinopathies. *N Engl J Med* 1980; 302: 165-167.
- 17.— KAHN CR et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
- 18.— BAR RS et al. Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia: defect in affinity of insulin receptors. *N Engl J Med* 1978; 298: 1164-1171.
- 19.— National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.

Dr. Enrique Pimentel: Director Instituto de Medicina Experimental, Centro Nacional de Genética Humana y Experimental, Caracas, Venezuela.

CLASIFICACION

F. LONDOÑO

Avances recientes tanto genéticos como inmunológicos permiten afirmar que la diabetes mellitus no es una enfermedad única con distintas manifestaciones, sino un síndrome complejo cuya clasificación dista mucho de ser enteramente satisfactoria.

Los intentos por tener una clasificación internacionalmente aceptada lograron concretarse en la recomendación del comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud publicada en diciembre de 1979 (1).

La nueva clasificación comprende tres clases con enfermedad presente y dos clases con riesgo estadístico que reciben las siguientes denominaciones:

Clases con enfermedad presente: 1) diabetes mellitus; 2) alteración de la tolerancia a la glucosa; y, 3) diabetes gestacional.

Clases con riesgo estadístico: 1) anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa, y 2) anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.

La primera clase de enfermedad es decir la diabetes mellitus propiamente dicha se divide en tres tipos, así: a) diabetes mellitus tipo I, dependiente de insulina; b) diabetes mellitus tipo II, no dependiente de insulina; y, c) otros tipos de diabetes mellitus, asociados con ciertas condiciones y/o síndromes.

Es interesante observar que hace más de 40 años, Himsworth sugirió una división similar basado en características metabólicas y desde entonces clasificó la diabetes mellitus en dos tipos: sensible e insensible a la insulina, basándose en la respuesta de la glucosa sanguínea a la inyección de insulina después de una sobrecarga oral de glucosa (2).

Según la clasificación ahora vigente se hará diagnóstico de diabetes mellitus en un adulto cuando llene los siguientes criterios: 1) síntomas clínicos de la enfermedad con elevación inequívoca de la glicemia; 2) elevación de la glicemia en ayunas por encima de 140 mg% en más de una ocasión, separadas

por una semana o más; y, 3) cuando en una curva de glicemia se tenga una cifra en ayunas entre 100 y 140 mg% y otras dos cifras durante la curva por encima de 200 mg% en cualquiera de las muestras.

En niños se seguirán los siguientes criterios: 1) síntomas clínicos más glicemia mayor de 200 mg; y, 2) paciente asintomático, con dos valores en la curva mayores de 200 mg%.

DIABETES MELLITUS TIPO I, DEPENDIENTE DE INSULINA

Nombres anteriores: diabetes juvenil, o de comienzo juvenil o con tendencia a la cetosis, etc.

Son pacientes dependientes de insulina para prevenir la cetosis y preservar la vida, aunque pueden tener épocas sin insulina. Puede aparecer en cualquier edad, aunque es más frecuente en la niñez. Se caracteriza por insulinopenia. Su patogenia es totalmente diferente a la de la diabetes mellitus tipo II. En noviembre de 1980 se realizó una reunión en la ciudad de Boston patrocinada por los tres grandes institutos de salud de los Estados Unidos (3), para reunir la información adquirida en los últimos años sobre este tipo de diabetes puntualizándose lo siguiente: cada año la enfermedad aparece entre 10 y 15 niños por cada 100.000, no hay diferencia de sexo en su incidencia en los EUA, con una ligera predominancia en el sexo masculino en la Gran Bretaña y en los países nórdicos. Tiende a ser familiar con una incidencia 20 a 25 veces mayor en los familiares que en la población general; 58% de los ascendientes tienen los mismos alelos HLA, 38% tienen al menos uno de los padres con alelos iguales y 5% son diferentes.

Hay relación de la diabetes mellitus tipo I con ciertos alelos del locus D y especialmente del DR; así, personas con DR3 o DR4 tienen una incidencia de 3 a 5 veces mayor que la población general y los heterocigotos DR3 y DR4 tienen una incidencia 30 a 40 veces

mayor que la población general o sea que el DR3 y el DR4 se potencian cuando se unen. Por otra parte, parece que poseer DR2 es protector pues se han descrito muy pocos casos de diabetes mellitus en personas portadoras de este antígeno.

Dos terceras partes de los pacientes con diabetes mellitus tipo I tienen anticuerpos contra el citoplasma de las células beta de los islotes al principio de la enfermedad y sólo en 20% persisten por varios años. Los parientes de pacientes con la enfermedad tienen una incidencia mayor de estos anticuerpos que la población general, aunque no se sabe si su presencia pueda predecir la aparición de la enfermedad. Botazzo aplicó la técnica de inmunofluorescencia con fijación del complemento para detectar los anticuerpos contra el citoplasma de las células beta, logró una mayor correlación con la fase aguda de la enfermedad y parece que su presencia en pacientes sanos pudiera ser más predictiva. Estos anticuerpos son inmunoglobulina G2 y Lenmark ha estudiado otros anticuerpos contra la superficie de las células insulares que parecen ser citotóxicos y correlacionan mejor con la fase activa inicial de la enfermedad.

Como se conoce, la relación epidemiológica de la incidencia de diabetes mellitus con ciertas epidemias virales, se puede pensar que la patogenia tuviera la siguiente secuencia:

Iniciador-----Virus

Perturbación antigénica

Las células beta presentan sus antígenos

Respuesta inmune (mediada por los antígenos HLA del cromosoma 6)

Aparición de cepas de linfocitos T

Células efectoras B o T

Supresión de células B

Diabetes

Se ha observado que si una vez que aparece la enfermedad, se hace un tratamiento rápido con insulina, sobreviene un periodo de remisión mayor que cuando el tratamiento es más tardío sugiriendo la siguiente explicación de tipo inmunológico: al hacer el tratamiento precoz se permite una recuperación parcial de las células beta agredidas por los anticuerpos, apareciendo la remisión clínica. De ahí se deduce la importancia clínica de la detección precoz del daño inmunológico, quizás con mediciones de anticuerpos para permitir algún tipo de intervención que detenga la destrucción celular; por ejemplo, con el uso de ciclosporina que frena el episodio inmune, la irradiación linfóide total y precoz, el uso de anticuerpos contra el antígeno HLA-D o anticuerpos monoclonales contra determinadas cepas de linfocitos T, etc.

Todas estas hipótesis, aunque actualmente especulativas, pudieran ser el futuro del tratamiento de la diabetes mellitus tipo I.

DIABETES MELLITIS TIPO II, NO DEPENDIENTE DE INSULINA

Se divide en dos subtipos: 1) no obeso y 2) obeso: entre el 60 y el 90%.

Nombres anteriores: diabetes del adulto, diabetes de comienzo adulto, diabetes de madurez, diabetes estable, etc.

Características clínicas. Aparece en cualquier edad pero es más común después de los 40 años. Incluye un tipo de diabetes presente en niños y adultos jóvenes con herencia autosómica dominante (Mody). En general, no dependen de insulina para la conservación de la vida aunque deben usarla frecuentemente para mantener la glicemia en cifras normales, o durante infecciones, estrés o cetosis.

La obesidad es un factor muy importante y se usa para dividirla en dos subclases.

Fisiopatología. El problema en estos pacientes puede originarse teóricamente en dos factores: 1) una pérdida de la sensibilidad normal de los tejidos a la insulina (resistencia a la insulina) y 2) disminución en la capacidad secretoria de insulina.

El doctor Reaven en una revisión concluye que ambos defectos pueden existir en estos

pacientes; de hecho, los pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina, demuestran una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina y existe una clara correlación entre la magnitud de la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Sin embargo, la relación entre la intolerancia a la glucosa y la disminución de secreción de insulina es más complicada. Los pacientes con moderada intolerancia a la glucosa tienen una respuesta insulínica frente al estímulo de glucosa similar o mayor que lo normal; al aumentar la intolerancia a la glucosa la respuesta insulínica va atenuándose y, finalmente, los pacientes con marcada hiperglicemia en ayunas son hipoinsulinémicos.

De estos hechos surgen dos hipótesis: 1) el defecto básico es una resistencia periférica a la acción de la insulina y en un esfuerzo por mantener la homeostasis de la glucosa, se aumenta la producción de insulina en forma progresiva hasta agotar las reservas pancreáticas, lo que finalmente daría el hipoinsulinismo.

2) Los pacientes con diabetes mellitus tipo II, pertenecen a un grupo metabólicamente heterogéneo con grados variables de resistencia a la insulina y grados variables de secreción de insulina; aquí el grado de intolerancia a la glucosa variará en relación a la severidad de los defectos metabólicos. Sin embargo, este tipo de relación no es tan simple pues la diferencia de insulina puede conducir a resistencia y viceversa (5). Como la mayor parte de pacientes con este tipo de diabetes son obesos, se ha pensado que la obesidad sola sea responsable de los cambios metabólicos anotados; sin embargo, ambos tipos de pacientes, inclusive los no obesos tienen también alteraciones en la sensibilidad periférica de la insulina y en la capacidad secretoria por parte de la célula beta. En resumen, se considera la obesidad como un factor que ayuda a modular tanto la resistencia como la secreción de insulina.

OTROS TIPOS

Nombre anterior: diabetes secundaria.

Se refiere a la diabetes mellitus asociada a ciertas condiciones conocidas y/o a ciertos síndromes que se acompañan de diabetes mellitus.

Se clasifica así:

1. ENFERMEDAD PANCREÁTICA

a. Neonatal: ausencia congénita de los islotes del páncreas, diabetes transitoria del recién nacido, inmadurez funcional de la secreción de insulina.

b. Después de la infancia: traumática, infecciosa, tóxica, neoplásica, fibrosis quística del páncreas, pancreatitis recurrente hereditaria, hemocromatosis.

2. HORMONAL

a. Hipoinsulinica: feocromocitoma, somatostinoma, aldosteronoma, hipocalcemia, deficiencia aislada de hormona del crecimiento tipo I, deficiencia múltiple de la hipófisis, enanismo de Laron, lesiones hipotalámicas.

b. Con hiperinsulinismo: exceso de corticoides, de progestágenos, de estrógenos, acromegalia, exceso de glucagon.

3. DROGAS Y QUÍMICOS

a. Diuréticos y antihipertensivos: tiazidas, clortalidona, clonidina, diazoxide, furosemina, bumetamidas, clopamida, clorexolone, ácido etacrínico.

b. Hormonas: ACTH, corticoides, glucagon, anticonceptivos orales, somatotropina, T3, T4; calcitonina, medroxiprogesterona, prolactina.

c. Agentes síquicos: haloperidol, clorpropamida, carbonato de litio, perfenazina, antidepresivos tricíclicos, desipramina, imipramina, nortriptilina.

d. Catecolaminas y agentes neurológicos: epinefrina, isoproterenol, difenilhidantoína, levodopa, bufenina, fenoterol, propanol.

e. Analgésicos: aspirina a dosis altas, acetaminofén a dosis altas, morfina.

f. Antineoplásicos: alloxano, L-asparaginasa, estreptozotocina, ciclofosfamida.

g. Miscelánea: isoniácida, ácido nicotínico, cimetidina, EDTA, etanol, heparina, manoheptulosa, ácido nalidíxico, cloruro de níquel, pentaminidina, fenlotaléina, rodenticidas.

DIABETES

4. ANORMALIDADES DEL RECEPTOR DE LA INSULINA

Lipodistrofia congénita, acantosis nigricans, anticuerpos contra el receptor, etc.

5. SINDROMES GENETICOS

a. Errores del metabolismo: glicogenosis tipo I, porfiria, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias.

b. Síndromes de resistencia a la insulina: ataxia telangiectasia, distrofia miotónica, síndromes lipoatróficos.

c. Neuromusculares: atrofia óptica con diabetes mellitus, diabetes insípida con diabetes mellitus, sordera nerviosa, distrofia muscular, miopatía proximal de comienzo tardío, corea de Huntington, enfermedad de Machado, síndrome de Herman, ataxia de Friedreich, síndrome de Alström, síndrome de Laurence, pseudotumor, síndrome de Prader Willi, acondroplasia, etc.

d. Síndromes progeroides

e. Desórdenes citogenéticos: Down, Turner, Klinefelter.

6. OTROS

Diabetes asociada a poblaciones desnutridas.

ALTERACION DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Se denomina con este nombre a los pacientes que no llenan los criterios definidos para diabetes mellitus, pero cuyos exámenes tampoco son normales dando resultados intermedios entre lo normal y las cifras aceptadas hoy como diabéticos.

Algunos clínicos piensan que las cifras ahora propuestas como diagnósticas son demasiado altas y que quizás algunos pacientes que en este momento los clasificaremos como "alteración de la tolerancia a la glucosa" quizás tienen actualmente diabetes mellitus (5).

Personalmente pienso que dentro de las asociaciones que participaron en la elaboración de la nueva clasificación, no hubo representación de los países subdesarrollados y puede ser que para nosotros las cifras sean realmente altas.

Nombres anteriores: diabetes asintomática, diabetes subclínica, diabetes química manifiesta, diabetes latente.

El cambio de nombre se debe al seguimiento estadístico de grandes series de pacientes por largos periodos de tiempo, donde se ha observado que la mayor parte de ellos no evolucionan a la diabetes y sí han cargado durante años con todos los estigmas psicológicos y los problemas laborales que en algunas partes conlleva la denominación de diabéticos.

La evolución de estos pacientes es variable: 40% regresan espontáneamente a lo normal; 20% aproximadamente permanecen estables por años y 1 a 5% evolucionan hacia diabetes mellitus cada año.

No tienen aumento estadísticamente significativo de enfermedad renal o retiniana. Tienen sí un aumento de arteriosclerosis, enfermedad arterial periférica y anomalías electrocardiográficas.

De modo que aunque ahora les quitamos el nombre de diabéticos, no quiere decir que no deban estar sometidos a un control permanente tanto clínico como de laboratorio.

DIABETES GESTACIONAL

Se incluye en esta clase a la diabetes que aparece durante el embarazo y no a las mujeres diabéticas que se embarazan. La fisiopatología de esta enfermedad no está completamente dilucidada, pero se cree que está relacionada con alteraciones hormonales en personas predispuestas.

Las cifras aceptadas como patológicas son las mismas preconizadas por O'Sullivan en 1964, mayor de 105 mg% en ayunas, de 190 a la hora, de 165 a las dos horas y de 145 a las tres horas usando 100 g de glucosa. Se exigen dos valores mayores para el diagnóstico de diabetes gestacional, sin embargo, algunas clínicas siguen criterios más estrictos como McFarland en Carolina del Sur (6).

Es importante reconocer la diabetes gestacional, pues aun con buen control estas mujeres tienen un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad perinatal y un aumento de la frecuencia de pérdida de fetos viables.

Es necesario reevaluar estas pacientes a las ocho semanas después del parto, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio para reclasificarlas y seguir su evolución pues

a los ocho años el 29% se ha vuelto diabéticas.

Clase con riesgo estadístico: anormalidad previa en la tolerancia a la glucosa.

Nombre anterior: diabetes química latente.

Se restringe esta denominación a las personas que actualmente tienen una curva normal de tolerancia a la glucosa, pero que tuvieron antes alguna de las siguientes situaciones: 1) hiperglicemia, 2) curva de tolerancia a la glucosa anormal o 3) diabetes gestacional con curva posterior anormal.

Todos estos pacientes tienen una incidencia aumentada de diabetes mellitus posterior; por lo tanto, exigen vigilancia periódica.

Clase con riesgo estadístico: anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.

Nombre anterior: prediabetes o diabetes potencial.

Son personas sin anormalidad en el metabolismo de los hidratos de carbono según los métodos usuales, pero que tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes mellitus.

Se consideran con riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo I a las siguientes personas: 1) personas que tienen anticuerpos antiinsulares circulantes; 2) el

gemelo monocigótico de un paciente con diabetes mellitus tipo I; 3) los hermanos con HLA idénticos de un paciente con diabetes mellitus tipo I; y, 4) los familiares de un paciente diabético tipo I.

Se considera con riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo II a las siguientes personas: 1) el gemelo monocigótico de un paciente con diabetes mellitus tipo II; 2) los parientes en primer grado de un paciente con diabetes mellitus tipo II; 3) los obesos; 4) las madres de neonatos que pesen al nacimiento más de nueve libras; y, 5) los miembros de razas con incidencia aumentada de diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
- 2.— REAVEN G. Insulin-independent diabetes mellitus. Metabolic characteristics. *Metabolism* 1980; 29: N° 5.
- 3.— CAHILL G, McDEVITT H. Insulin-dependent diabetes mellitus. The initial lesion. *N Engl J Med* 1981; 304: N° 24.
- 4.— REAVEN G, BERSNTEIN R, DAVIS B. Non-ketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance. *Am J Med* 1976; 60: 80-88.
- 5.— CRAIG J. Clinical implications of the new diabetes classification. *Postgrad Med* 1980; 68: N° 4.
- 6.— Mc FARLAND K. Care of the pregnant diabetic. *Postgrad Med* 1979; 66: N° 5.

Dr. Fernando Londoño Martínez: Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia, Medellín.

DIABETES MELLITUS TIPO II

B. REYES

Bajo las palabras diabetes mellitus incluimos hoy dos entidades patológicas que difieren en su etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, modo de transmisión, manejo, complicaciones y pronóstico. Tales entidades corresponden a las clásicamente llamadas, por una parte, diabetes del flaco, del sujeto joven, insulino-dependiente, o con tendencia a la ácido-cetosis y, por la otra, diabetes del

obeso, del adulto, insulino-independiente y sin tendencia a la ácido-cetosis. Ya que tales términos se prestan a confusiones puesto que existe "diabetes tipo adulto" en el niño o comas acidocetósicos en la diabetes "sin tendencia a la ácido-cetosis", se ha preferido denominarlas diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II; es muy posible que en el futuro, la palabra diabetes se evite al referirse a la diabetes tipo II teniendo en cuenta que

su gravedad es menor, aun cuando no despreciable, y que la palabra diabetes trae en muchas ocasiones repercusiones emocionales del paciente o sus familiares que pueden ser desfavorables.

A pesar de que, como se acaba de decir, la gravedad de la diabetes tipo I es mucho mayor, su etiología y fisiopatología son mucho mejor conocidas, lo cual hasta cierto punto hace su manejo más lógico y fácil. La situación puede resumirse a un déficit total de insulina como consecuencia de la destrucción de las células beta. Por lo tanto, la terapia se resume a tratar de reemplazar la secreción de insulina en una lo más semejante a la secreción fisiológica. Por el contrario, en la diabetes tipo II se asocian factores tan contradictorios como la coexistencia de hiperglicemia e hiperinsulinemia, la obesidad es un factor constante y las lesiones vasculares (macroangiopatía) tienen una frecuencia por lo menos triple de la hallada en la población general. Por otra parte, de 100 sujetos diabéticos en Colombia, más del 90% son, afortunadamente, diabéticos tipo II.

Etiología. Existen suficientes pruebas estadísticas que demuestran la noción familiar de diabetes tipo II; el hijo de gordos es gordo, y no basta afirmar que las condiciones de vida, la falta de actividad o los hábitos alimenticios explican tal coincidencia.

Existen dos conceptos básicos para tratar de explicar esta herencia: el más fácil de comprender es el basado en la transmisión de una alteración metabólica por parte de la madre durante la vida fetal. Básicamente debe aceptarse que las alteraciones en los niveles de glicemia de la madre durante el embarazo, traen dos consecuencias. La primera es la hiperplasia del tejido beta fetal con producción de insulina durante la vida intrauterina; este hecho es anormal ya que el recién nacido no produce insulina después de un estímulo con glucosa; podemos, por lo tanto, decir que este niño nace con un tejido beta hiperplásico; ésta es la razón de su peso elevado y de los frecuentes episodios de hipoglicemia en las primeras horas después del parto.

En segundo lugar, existe suficiente evidencia para pensar que la hiperinsulinemia durante la vida fetal trae consigo la determinación, definitiva durante toda la vida, de

un número de células lipídicas mayor que en el niño normal. Así pues, la transmisión por parte de la madre parece fácil de explicar. Es, sin embargo, obvio que existe la circunstancia frecuente en la cual el problema de obesidad o diabetes tipo II, se encuentra en el padre y en su familia; obviamente, la hiperglicemia del padre no tiene por qué alterar el páncreas del feto; la transmisión aquí no es clara y me parece que debemos aceptar que en este caso lo que se hereda es la alteración hormonal o enzimática intestinal, origen de la diabetes tipo II. Es posible que en esta circunstancia, la alteración del metabolismo de carbohidratos sea más tardía; podría pensarse esto en los casos en los cuales el peso al nacer fue normal y existe obesidad más tarde.

Fisiopatología. Como un concepto básico debe considerarse el hecho de que en la mayoría, si no en la totalidad de los casos, coexisten la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la obesidad. La razón de esta asociación ha dado lugar a una serie de hipótesis sobre la fisiopatología de la diabetes tipo II. En la actualidad, gracias a los conocimientos adquiridos recientemente receptores hormonales y la posibilidad de medir su número y afinidad, dos maneras de pensar se afrontan.

La primera teoría sitúa como trastorno inicial la existencia de una resistencia periférica a la insulina. La coexistencia de hiperglicemia con insulinemia claramente traduce, según los defensores de esta teoría un estado de insulino-resistencia. Tal hecho ha sido estudiado tanto en animales de experimentación como en sujetos humanos gracias en particular a la técnica llamada del pinzamiento (clamp) de glucosa. Una concentración constante de insulina y glucosa en plasma es mantenida gracias a la infusión constante de estas dos sustancias; en estas condiciones la cantidad de glucosa que es necesario infundir traduce su consumo periférico. Se ha demostrado netamente que en los sujetos diabéticos este consumo está disminuido. El estudio simultáneo de los receptores para insulina en diferentes tejidos ha mostrado que tanto su afinidad como su número se hallan disminuidos.

Según la misma teoría, esta alteración de los receptores explica en forma satisfactoria la disminución en el consumo de glucosa en

los sujetos diabéticos con glicemia en ayunas normal (la llamada "disminución de la tolerancia a la glucosa" por los autores norteamericanos y "diabéticos tipo II en etapa 1", por nosotros), pero no es suficiente para explicar el consumo de glucosa aún menor que presentan los diabéticos tipo II con hiperglicemia basal (llamados "diabéticos tipo II" por los autores norteamericanos, o "diabéticos tipo II en etapas 2 y 3", por nosotros), en los cuales sería necesario postular una alteración adicional post-receptor en el manejo intracelular de la glucosa.

La segunda teoría parte del postulado de que la hiperglicemia es el trastorno inicial y la alteración de receptores o post-receptores una consecuencia de ella. Esta manera de pensar está basada en varias consideraciones: en primer lugar, es bien conocido el hecho de que un aumento en los niveles plasmáticos de una hormona trae como consecuencia una disminución de la sensibilidad del tejido blanco a la acción hormonal y que, por lo menos, en parte ello se debe a una adaptación funcional de los receptores que disminuyen su afinidad y posteriormente su número. Este fenómeno es conocido bajo el nombre de "down regulation"; en ese sentido, un aumento de insulina en plasma por cualquier razón que sea puede ser la causa, y no la consecuencia, de una disminución en la afinidad y número de receptores para insulina. En segundo lugar, también se reconoce el hecho de que la alteración de receptores desaparece si, de alguna manera y en particular anulando la ingesta de carbohidratos, se produce una disminución en los niveles de glicemia e insulinemia; es muy probable por otra parte que en las etapas iniciales de la diabetes tipo II, cuando empieza a existir obesidad e hiperinsulinismo, el número y afinidad de los receptores sea normal.

Para entender esta segunda hipótesis es necesario recordar la importancia del sistema

hormonal gastrointestinal en el manejo de los nutrientes ingeridos. Así como el hipotálamo, por intermedio de las hormonas hipofisarias, comunica al resto del organismo los estímulos recibidos del exterior, el sistema hormonal gastrointestinal comunica al resto del cuerpo la clase de alimento que llega y cómo lo debe manejar. La llegada al intestino de un carbohidrato trae como consecuencia el estímulo de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón pancreático; el posible mensajero es el GIP (gastric inhibitory peptide o mejor glucose-dependent insulintropic peptide) cuyas alteraciones en el curso de la diabetes tipo II apenas empiezan a ser estudiadas. El hecho de que en los sujetos diabéticos tipo II exista hiperglicemia postingesta oral de glucosa debe ser interpretado como debido a un incorrecto manejo de la glucosa por el hígado y no como un déficit en la utilización periférica de glucosa; este fenómeno, denominado por nosotros escape hepático de glucosa se observa claramente cuando se mide simultáneamente glicemia portal y glicemia periférica en sujetos normales después de administración de glucosa oral (Tabla 1).

Las desviaciones estándar tuvieron un valor mínimo de 9,8 mg/dl a los 4 minutos y un valor máximo de 30 mg/dl a los 30 minutos.

Estos datos obtenidos por nosotros gracias al cateterismo de la vena porta a través del vestigio de la vena umbilical tienen una enorme importancia. En primer lugar, muestran que la glicemia portal solamente se eleva en forma clara alrededor del minuto 8 y llega a valores promedio tan elevados como 153 mg/dl a los 30 minutos. En segundo lugar, se observa el progresivo aumento de la captación de glucosa por el hígado, expresado por la diferencia, la cual pasa de un nivel basal prácticamente de 0 a 32 miligramos en el minuto 15. Hasta el minuto 6, obviamente el

Tabla 1. Glicemia portal y periférica en mg/dl después de administración de glucosa oral en sujetos normales (n = 16).

Tiempos (min)	0	2	4	6	8	10	15	30
Glicemia portal	85.6	84.7	90.3	91.7	98.4	109	127.4	153.0
Glicemia periférica	80.0	77.6	80.3	83.2	78.3	88.6	95.0	124.8
Diferencia	5.6	7.1	10.0	8.5	20.1	21.6	32.4	28.2

Las desviaciones estándar tuvieron un valor mínimo de 9,8 mg/dl a los 4 minutos y un valor máximo de 30 mg/dl a los 30 minutos

hígado no cambia su captación puesto que la glicemia portal es prácticamente constante en el nivel basal, pero ya en el minuto 8 cuando la glicemia portal se eleva a 98 mg, el hígado debe retener una diferencia de 20 mg y logra mantener la glicemia periférica igual, ello también se observa en el minuto 10 a pesar de una glicemia de 109 mg/dl. Sin embargo, al minuto 15 con una glicemia portal de 127 mg/dl y a pesar de una captación de 32 mg/dl, la glicemia periférica comienza a elevarse; al minuto 30, parece que el hígado no puede aumentar la captación y obviamente la glicemia periférica se eleva claramente; se produce un escape hepático de glucosa. Debe recordarse que el termostato de la célula beta en relación con la glucosa es muy sensible y que un cambio en más o en menos del orden de 3 mg modifica la secreción de insulina en el mismo sentido; por lo tanto, la llegada al páncreas de una glicemia de 120 o 130 mg no puede considerarse como un estímulo normal y debe ser capaz, al cabo del tiempo, de conducir a la hiperplasia beta.

Con la hiperglicemia, y como consecuencia la hiperinsulinemia, más o menos claras queda fácil comprender los cambios en los receptores descritos.

Etapas evolutivas. La observación de un número enorme de casos y luego la observación prospectiva de un cierto número de casos, nos ha permitido dividir la evolución biológica de la diabetes tipo II en tres etapas. El hecho de poder situar un diabético tipo II en la etapa que le corresponde, comprender la alteración biológica que lo caracteriza y conocer las posibilidades de reversibilidad con una terapia adecuada, abre nuevas puertas en el pronóstico de vida de este tipo de pacientes.

Las tres etapas evolutivas están caracterizadas por hechos clínicos y de laboratorio. Desde el punto de vista clínico sus elementos esenciales son el peso y las crisis de hipoglicemia. Se debe interpretar el exceso de peso como la prueba clínica de un exceso de insulina. No existe obesidad sin hiperinsulinismo. Por el contrario, la pérdida espontánea de peso debe interpretarse como un agotamiento pancreático y una disminución en la producción de insulina. Las crisis de hipoglicemia corresponden también a la respuesta

exagerada de las células beta en su secreción de insulina después de la ingesta de glucosa.

Desde el punto de vista de laboratorio debe estudiarse la evolución de las cifras de glicemia e insulinemia durante la curva de tolerancia a la glucosa oral. Los resultados que permiten clasificar las tres etapas se ven en la Figura 1.

La primera etapa se caracteriza por exceso de peso en la totalidad de los casos y crisis de hipoglicemia en 25% de los sujetos. Desde el punto de vista de laboratorio, la glicemia basal en ayunas es siempre normal y la alteración, en el sentido de hiperglicemia, de los valores postglucosa varía entre la mal llamada "curva plana" y la existencia de un valor precoz elevado, a los 30 minutos, que traduce el escape hepático de glucosa. Tal valor debe ser juzgado según la edad del paciente y no darle la misma importancia al hallazgo de una glicemia de 150 mg/dl en una niña de 10-12 años, al que se le deba dar en una persona de 50 años. En el primer caso, el hallazgo es claramente anormal mientras que en el segundo se puede considerar como normal. Sin embargo, el dato de laboratorio que caracteriza esta etapa es la hiperinsulinemia. En el sujeto normal la insulinemia a partir de una cifra basal inferior a 20uU/ml pasa a la media hora a un pico alrededor de 70uU/ml y vuelve a la cifra basal hacia los 60 minutos; por el contrario, esta etapa se caracteriza por una persistencia de los valores altos de insulinemia hasta la segunda hora. En ese sentido, una dosificación de insulina dos horas después de la ingesta oral de glucosa, podría ser una prueba diagnóstica más fácil de realizar que una curva de glicemia y en esta etapa, más demostrativa.

En la segunda etapa, la obesidad persiste y hay menos tendencia a presentar hipoglicemias. Pero, el hecho fundamental lo constituye la existencia de hiperglicemia en ayunas (> de 96 mg/dl Somogyi-Nelson). Ya no se trata de la imposibilidad de "detener" una carga de glucosa sino de una hiperproducción de glucosa por el hígado. Los niveles de insulinemia permanecen altos, pero parece que se requiere más tiempo para llegar a su valor máximo.

La tercera etapa se caracteriza por una pérdida espontánea de peso, poliuria, po-

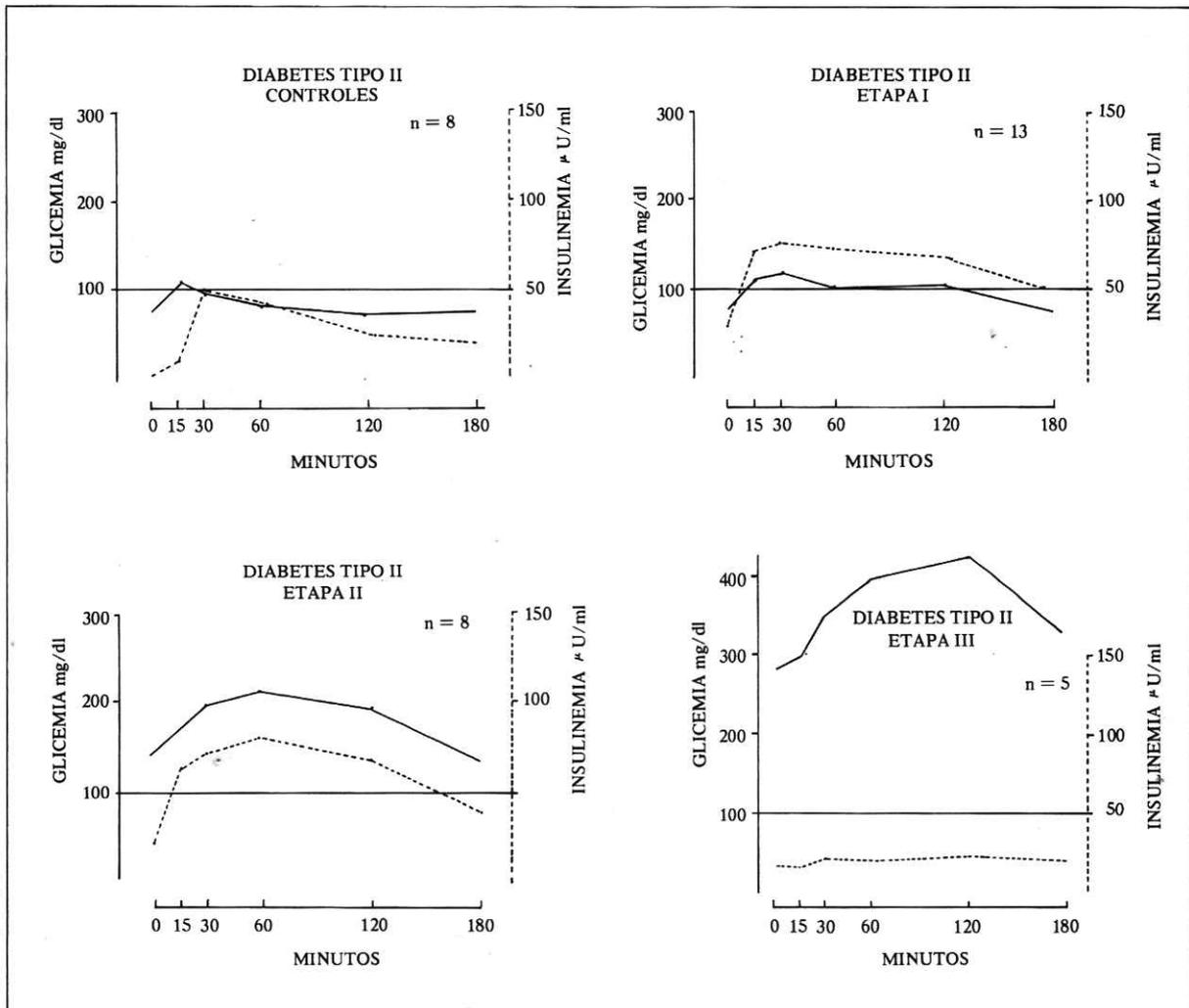


Figura 1. Glicemia e insulinemia durante la curva de glicemia oral (2 g por kg de peso) que caracterizan a las tres etapas evolutivas de la diabetes mellitus tipo II (4).

lidipsia y acidocetosis fácil; se ha llegado a una fase de insulino-dependencia, que no hay que confundir con la que existe en la diabetes tipo I. La medida de insulinemia en plasma da valores muy bajos y obviamente existe marcada hiperglicemia en ayunas.

Manejo. El manejo de las etapas I y II es puramente alimenticio y consiste en eliminar los azúcares de rápida absorción y disminuir en cuanto sea posible la ingesta de carbohidratos; la alimentación debe estar basada en proteínas de origen animal y grasas. Si se cumple en forma correcta, las anomalías de laboratorio pueden regresar a lo normal, incluyendo los valores de la insulinemia. Es decir que un tejido beta que deja de recibir el

mensaje anormal de hiperglicemia puede mantener una secreción de insulina en forma indefinida logrando un equilibrio metabólico. Por el contrario, si se continúa una dieta rica en hidratos de carbono la complicación básica de estas etapas, la macroangiopatía, se desarrolla rápidamente. La medida de triglicéridos (y no colesterol en plasma) da una idea de cómo evoluciona la enfermedad vascular.

Existe un momento difícil en el manejo de estos pacientes; es aquél que se encuentra intermedio entre las etapas dos y tres; el paciente todavía es obeso, pero presenta glicosurias altas a pesar de tratar de llevar una alimentación adecuada; por otra parte, hemos notado que en esta situación los pa-

cientes pueden hacer un cuadro de ácidocetosis en el curso de una infección. Creemos que esta situación intermedia constituye la única indicación del uso de sulfonilúreas. En la etapa 3 debe usarse insulina en la misma forma en la cual se usa en un diabético tipo I.

BIBLIOGRAFIA

1.— FAJANS SS, CLOUTIER MC, CROWTHER RL. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27: 1112-1125.

- 2.— National diabetes data group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
- 3.— OLEFSKY JM. Insulin resistance and insulin action: an in vitro and in vivo perspective. Lilly lecture. *Diabetes* 1981; 30: 148-162.
- 4.— REYES B, ARDILA E, CARRILLO JC. Diabetes mellitus tipo II: etapas evolutivas y fisiopatología. *Acta Med Col* 1980;5:359-365.

Dr. Bernardo Reyes Leal: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Jefe, Sección de Endocrinología. Hospital San Juan de Dios, Bogotá, D. E.