

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Clasificación y etiopatogenia de la diabetes mellitus

Dr. Alberto Maiz Gurruchaga
Profesor Adjunto de Medicina
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

DEFINICION

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por un déficit absoluto o relativo de insulina. A consecuencia de ello se producen alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, destacando la hiperglicemia. Sus manifestaciones clínicas son variables, desde pacientes asintomáticos por muchos años a enfermos que desarrollan descompensaciones agudas graves, como cetoacidosis. Su evolución, generalmente crónica, se asocia a complicaciones vasculares y neurológicas que producen invalidez y reducen la expectativa de vida.

CLASIFICACION

La OMS aprobó en 1985 una clasificación que considera las categorías clínicas de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa y las categorías de riesgo para desarrollar diabetes (Tabla 1).

Categorías clínicas

Diabetes mellitus. Existe hiperglicemia en ayunas o una prueba de tolerancia a la glucosa característicamente alterada. Hay tres categorías clínicas con patogenias diferentes:

- Diabetes mellitus tipo I. Los pacientes son insulino dependientes (DMID), porque son insulino pénicos y requieren de insulina exógena para evitar la cetoacidosis. Se presenta habitualmente en sujetos jóvenes (< 40 años), de peso normal o enflaquecidos, aunque puede aparecer a cualquier edad.
- Diabetes mellitus tipo II. Son diabéticos insulino no dependientes (DMIND), porque su defecto mayor es la insulino resistencia, no presentando cetoacidosis, salvo en graves descompensaciones por enfermedades intercurrentes, como infección. La mayoría (70%) de estos pacientes son obesos.
- Diabetes mellitus secundaria. El síndrome diabético puede aparecer asociado o como consecuencia de otras entidades patológicas, tales como:

- Enfermedades pancreáticas: pancreatitis aguda y crónica, cáncer, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatectomías.
- Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperaldoosteronismo primario, glucagonoma, somatostatina.
- Inducida por drogas: diuréticos (tiazidas, furosemida), hormonas (corticoides, progestágenos), fenitoína, ácido nicotínico.
- Anormalidades en receptores de insulina: lipodistrofia congénita, anticuerpos antirreceptores.
- Síndromes genéticos: distrofia miotónica, ataxia-telangectásica, síndromes de Down y Turner, entre otros.

Intolerancia a la glucosa. Son individuos que tienen una prueba de tolerancia anormal, sin llegar a los niveles de los pacientes diabéticos. Aunque siempre mantienen glicemias de ayuno normales, ellos tienen un alto riesgo de progresar a la diabetes, estimándose que esto ocurre

TABLA 1

CLASIFICACION DE DIABETES MELLITUS E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

CLINICAS

- Diabetes mellitus
 - Insulino dependiente (DMID - Tipo I)
 - Insulino no dependiente (DMIND - Tipo II)
 - Secundaria
- Intolerancia a la glucosa
- Diabetes gestacional

DE RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS O INTOLERANCIA

- Intolerancia previa a la glucosa
- Intolerancia potencial a la glucosa

en 1% a 5% de los intolerantes a la glucosa, por año de evolución. Por ello, esta situación puede considerarse como una etapa preclínica de la diabetes, especialmente de la tipo II. La importancia de su diagnóstico mediante una prueba de tolerancia es que estos individuos no desarrollan las complicaciones clásicas de los diabéticos si se previene su desarrollo, evitando factores desencadenantes como obesidad, embarazo y drogas.

Diabetes gestacional. Es la diabetes o intolerancia a la glucosa que aparece en una mujer embarazada. No se incluyen las mujeres diabéticas diagnosticadas que se embarazan (diabetes pregestacional).

La diabetes gestacional se asocia a mayor morbimortalidad perinatal, lo que obliga a un control cuidadoso. La mayoría de las mujeres vuelven a la normalidad después del parto, pero un 30% a 40% desarrollan diabetes al cabo de 5 a 10 años. En el puerperio alejado debe repetirse una prueba de tolerancia a la glucosa para reclasificar a la paciente como diabética, intolerante o intolerante previa a la glucosa.

Categorías de riesgo de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa

Intolerancia previa a la glucosa. Son los individuos que han presentado diabetes o intolerancia a la glucosa, pero que en este momento son normales. Esto se observa en obesos que reducen peso, en mujeres que tuvieron una diabetes gestacional o en pacientes que tuvieron hiperglicemia a raíz de un estrés transitorio por cirugía, infecciones, accidentes vasculares, etcétera. Todas estas condiciones se asocian a un aumento temporal de la resistencia a la insulina, por lo que cuando ella cede mejoran su situación metabólica y normalizan las glicemias.

Intolerancia potencial a la glucosa. Son individuos normales que tienen un mayor riesgo estadístico de desarrollar diabetes o intolerancia. En este grupo se incluyen los familiares consanguíneos de diabéticos, mujeres con antecedentes de hijos macrosómicos, obesos y dislipidémicos con fenotipo III, IV y V, entre otros.

TECNICAS PARA EL DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico y clasificación de diabéticos e intolerantes a la glucosa se usan los niveles de glicemia en ayunas y las pruebas de tolerancia a la glucosa.

Glicemia en ayunas

Sus valores normales en plasma después de diez a doce horas de ayuno son menos de 105 mg/dl en la mujer embarazada y menos de 115 mg/dl en el resto de los individuos.

Tolerancia oral a la glucosa

Es un examen de gran importancia para la pesquisa y cuando se necesita una mayor precisión diagnóstica. No es necesario realizarlo en pacientes diabéticos ya reconocidos. Está indicado en individuos con diagnóstico dudoso, como son quienes han presentado hiperglicemias ocasionales o valores limítrofes, así como sujetos con glucosuria positiva, pero con glicemias de ayuno normales. También es útil para un diagnóstico precoz, que puede permitir la prevención de la diabetes, en sujetos con antecedentes familiares, en obesos y dislipidémicos, en mujeres con antecedentes de mala historia obstétrica (mortinatos, aborto habitual) o con historia de macrosomía fetal (peso de nacimiento > 4 kg).

La prueba de tolerancia a la glucosa debe hacerse con una dieta libre de hidratos de carbono y sin medicamentos que alteren el metabolismo de la glucosa. El día del examen, el paciente debe estar en ayunas durante 10 a 12 horas, permanecer en reposo y sin fumar durante el procedimiento. Se determina glicemia en ayunas y luego de ingerir 75 g de glucosa (1,75 g/kg de peso en niños, con un máximo de 75 g).

Los niveles de glicemia en plasma normales son:

| | |
|-------------------|-------------|
| En ayunas | < 115 mg/dl |
| a los 30 minutos | < 200 mg/dl |
| a los 60 minutos | < 200 mg/dl |
| a los 90 minutos | < 200 mg/dl |
| a los 120 minutos | < 140 mg/dl |

Por la trascendencia que tiene la diabetes gestacional, toda mujer embarazada que no tenga intolerancia a la glucosa ya demostrada debe ser evaluada entre las 24 y 28 semanas de gestación con una glicemia después de 1 hora de ingerir 50 g de glucosa. Si la glicemia es ≥ 140 mg/dl, debe efectuarse una prueba de tolerancia oral, determinando glicemias en ayunas y luego de ingerir 100 g de glucosa. Los valores normales en plasma son:

| | |
|-------------------|-------------|
| En ayunas | < 105 mg/dl |
| a los 60 minutos | < 190 mg/dl |
| a los 90 minutos | < 165 mg/dl |
| a los 120 minutos | < 145 mg/dl |

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Diabetes mellitus

En adultos, debe existir uno de los siguientes criterios:

- Glicemia en plasma (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (polidipsia, poliuria, baja de peso).
- Dos o más glicemias en ayunas ≥ 140 mg/dl. No es suficiente para el diagnóstico encontrar sólo una glicemia alta en ausencia de síntomas.
- Prueba de tolerancia a la glucosa alterada:

| | |
|---------------------------|------------------|
| Glicemia en ayunas | Variable |
| a los 30, 60 ó 90 minutos | ≥ 200 mg/dl |
| a los 120 minutos | ≥ 200 mg/dl |

En niños se aceptan como criterios diagnósticos:

- una glicemia (en plasma) > 200 mg/dl asociada a síntomas clásicos
- dos glicemias en ayunas ≥ 140 mg/dl
- glicemias a las dos horas y una intermedia ≥ 200 mg/dl, en dos pruebas de tolerancia a la glucosa.

Intolerancia a la glucosa

Se reconoce por una prueba de tolerancia oral alterada lo siguiente:

| | |
|-----------------------------|------------------|
| Glicemia en ayunas (plasma) | < 140 mg/dl |
| a los 30, 60 ó 90 minutos | ≥ 200 mg/dl |
| a los 120 minutos | 140-200 mg/dl. |

En los niños se exige que la glicemia en ayunas sea < 140 mg/dl y que a los 120 minutos sea mayor a 140 mg/dl.

Diabetes gestacional

El criterio más aceptado es el propuesto por O'Sullivan y Mahan, quienes aceptan este diagnóstico cuando al menos dos glicemias en plasma exceden los valores antes señalados para la prueba de tolerancia en la embarazada.

ETIOPATOGENIA

Aun cuando el síndrome diabético comparte los defectos metabólicos, especialmente la hiperglicemia y sus consecuencias, tiene una etiopatogenia heterogénea. Incluso, dentro de las categorías primarias de los tipos I y II hay diferentes factores hereditarios y ambientales que desencadenan el trastorno endocrino y metabólico.

Diabetes mellitus tipo I

La patogenia de la diabetes insulino dependiente se muestra en la Figura 1.

Factores genéticos. Se ha observado una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo I en individuos que presentan algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA que controla la respuesta inmune. Así, existe asociación con antígenos HLA DR3 y DR4, lo que estaría reflejando que estos individuos tienen una mayor susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad. El hecho de no heredar la diabetes, sino la susceptibilidad, explica que la enfermedad se haga presente sólo en el 50% de los gemelos idénticos de diabéticos tipo I.

Factores desencadenantes. Se reconoce que en la patogenia de la diabetes mellitus tipo I existe un fenómeno de inmunoagresión, con presencia de anticuerpos anticélulas beta insulares. Estos anticuer-

pos pueden preceder en meses la aparición del defecto metabólico. Morfológicamente se ha demostrado un fenómeno inflamatorio con infiltrados linfocitarios de los islotes (insulitis). Con el tiempo se destruyen las células beta y decaen los niveles de autoanticuerpos.

Entre los factores desencadenantes de esta autoinmunoagresión han sido señalados algunos virus. Los argumentos de una agresión viral selectiva se basan en que se ha reproducido el daño en animales inoculando Reo virus tipo 3, Coxsackie B4, virus rubéola y encefalitis. Además, la diabetes mellitus tipo I tiene una aparición estacional, precedida de episodios de parotiditis, hepatitis, mononucleosis, rubéola e infecciones por virus Coxsackie, habiéndose detectado anticuerpos antivirales. También se han aislado virus en el páncreas de diabéticos tipo I de inicio reciente. Es discutible si los virus pueden causar un daño directo. Parece más probable que sean desencadenantes de una autoinmunoagresión que conduce a la pérdida de las células beta insulares.

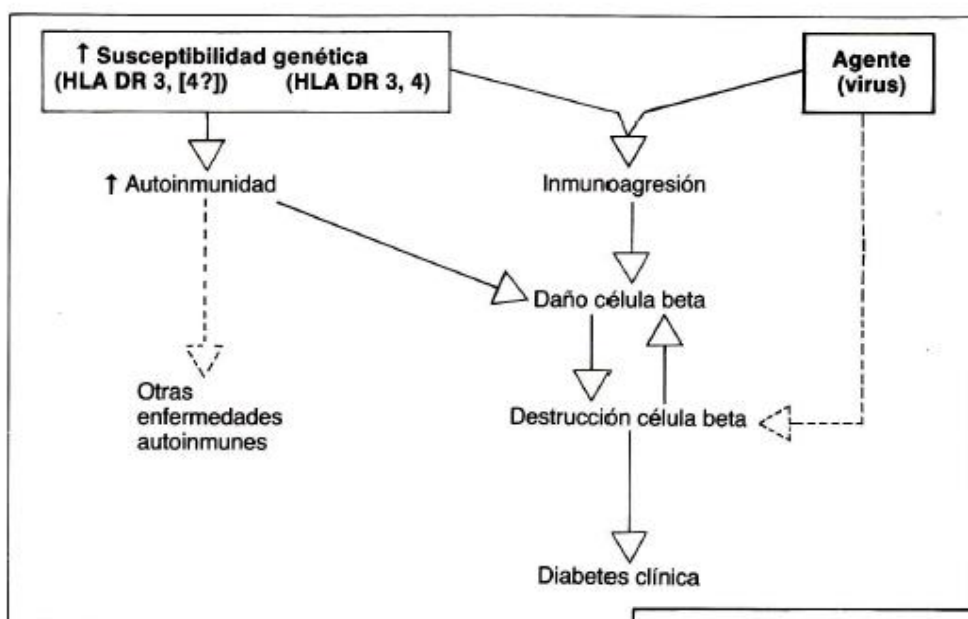


Figura 1. Patogenia de la diabetes mellitus tipo I. La hipótesis contempla una susceptibilidad genética para desarrollar un fenómeno de inmunoagresión, que precede por meses a la aparición clínica de diabetes. (Ver explicación en el texto.)

Otros pacientes con diabetes tipo I (menos del 10%) tienen anticuerpos antiinsulares asociados a anticuerpos anti tiroideos, antiadrenales y antimucosa gástrica, conformando una de las formas del síndrome de Schmidt o de deficiencia poliglandular.

Diabetes mellitus tipo II

La patogenia de la diabetes no-insulino dependiente se muestra en la Figura 2.

Factores genéticos. Aunque no se duda que la herencia juega un rol en la patogenia en estos diabéticos, no se ha demostrado un defecto único que explique la resistencia a la acción de la insulina, que es el elemento más importante para el desarrollo de la enfermedad. Las alteraciones genéticas parecen ser variadas y su expresión clínica heterogénea. Así, hay estudios en gemelos con diabetes mellitus tipo II que han demostrado una concordancia de más del 90%. Por otra parte, existen formas que se heredan con alta penetración genética, con características autosómicas dominantes no relacionadas al cromosoma X, las que se presentan como DMIND en niños (MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young).

En la actualidad, hay pocas evidencias para aceptar que exista un defecto en el gen de la insulina, aunque hay algunos casos descritos con mutaciones a ese nivel. En la gran mayoría de los pacientes con DMIND el hecho central es una resistencia a la insulina, que se expresa principalmente en el músculo estriado, con menor utilización de la

glucosa, y en el hígado, con un aumento de la producción de glucosa que no es suficientemente reducida con la administración de insulina. La hipótesis más aceptada es que la resistencia a la insulina se debe a un defecto a nivel postreceptor de insulina, ya sea en la generación del segundo mensajero de la hormona (tirosina kinasa), en los transportadores de la glucosa o en una anomalía en las enzimas comprometidas en la utilización intracelular de la glucosa.

Por ello, estos pacientes tienen secreción de insulina, e incluso puede haber hiperinsulinemia que compensa inicialmente la resistencia insulínica. Al mantenerse esta situación, la capacidad de secreción insulínica llega hasta un límite, después del cual aparece la hiperglicemia, que a su vez deteriora la secreción hormonal (efecto "tóxico" de la hiperglicemia), acentuando el trastorno.

Factores desencadenantes. Ellos actuarían favoreciendo la resistencia insulínica y, por consiguiente, la aparición del trastorno metabólico en sujetos genéticamente predispuestos. Embarazos sucesivos, drogas (corticoides, gestágenos, diuréticos) y especialmente la obesidad, inducen resistencia insulínica.

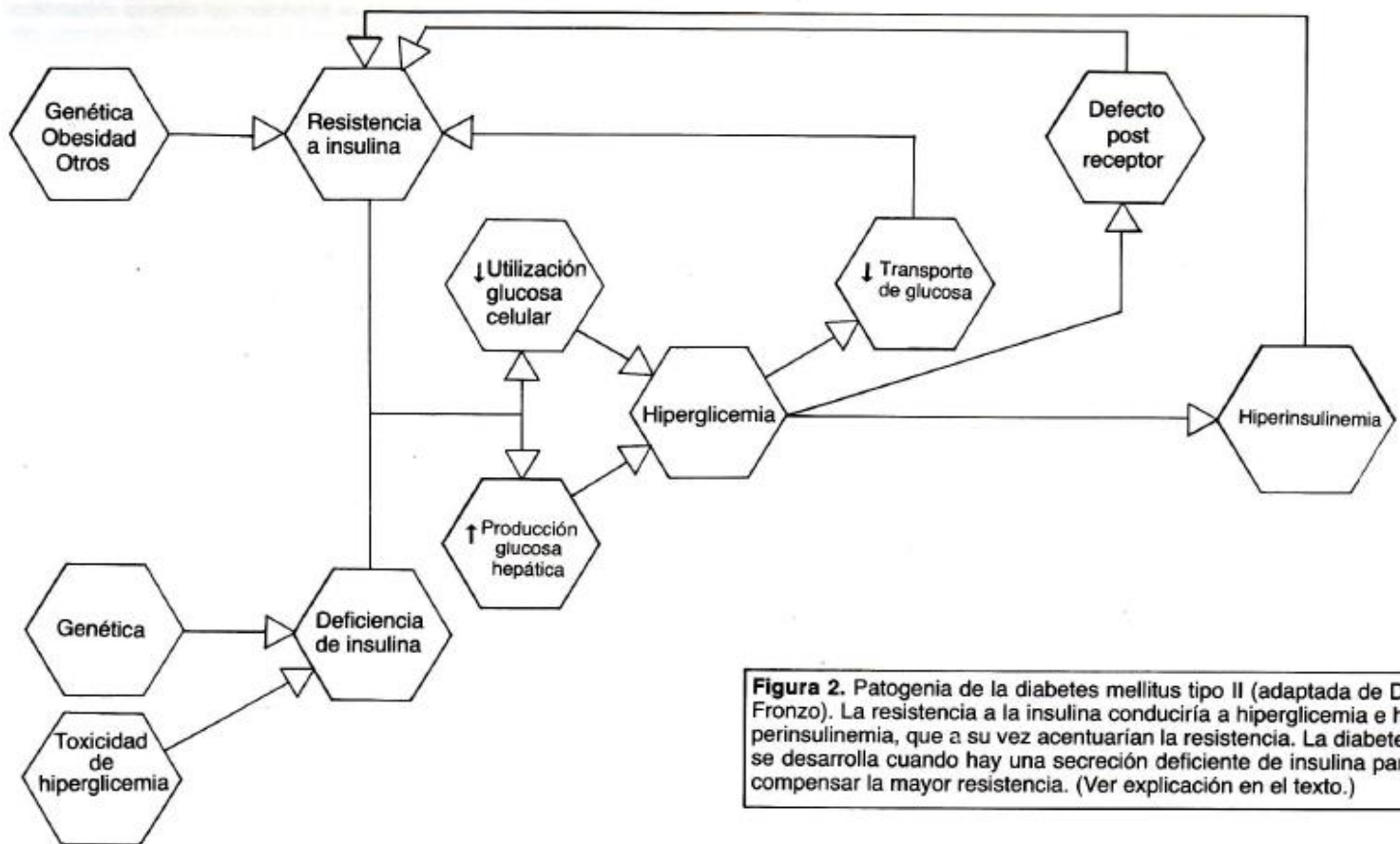


Figura 2. Patogenia de la diabetes mellitus tipo II (adaptada de De Fronzo). La resistencia a la insulina conduciría a hiperglicemia e hiperinsulinemia, que a su vez acentuarían la resistencia. La diabetes se desarrolla cuando hay una secreción deficiente de insulina para compensar la mayor resistencia. (Ver explicación en el texto.)

La obesidad se asocia a una reducción del número de receptores de insulina, aunque ello parece más bien ser la consecuencia del hiperinsulinismo (*down regulation*). La obesidad produce una resistencia insulínica postreceptor, pues en ella existe una mayor lipólisis y un aumento de la disponibilidad de ácidos grasos libres, que reducen la utilización de la glucosa a nivel muscular.

El reconocimiento de estos factores, especialmente el relacionado con la obesidad, es importante, ya que la mayoría de este tipo de diabéticos tiene este problema. La reducción del sobrepeso mejora el control metabólico e incluso puede conducir a la normalización de las glicemias.

PREVALENCIA

La prevalencia de la diabetes mellitus es variable en distintas comunidades. En Chile se estima que ella alcanza al 1,2% de la población general. La prevalencia es baja en menores de 40 años, edad por debajo de la cual se inicia la diabetes mellitus tipo I. Con la edad, la diabetes aumenta su frecuencia, de tal manera que en mayores de 40 años alcanza cifras del 5% (Tabla 2). La prevalencia de intolerancia a la glucosa se estima en un 10% de esa misma población.

TABLA 2
PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS

| EDAD (años) | PREVALENCIA (%) |
|-------------|-----------------|
| 5 - 19 | 0,024 |
| 20 - 39 | 0,24 |
| 40 - 59 | 3,0 |
| ≥ 60 | 9,3 |

El 80% de los diabéticos son tipo II, un 10% son tipo I y el resto tiene una clasificación imprecisa o son secundarios a otras enfermedades. La gran mayoría de los diabéticos son tipo II, obesos y adultos.

Recientemente se ha estudiado la incidencia de DMID en la Región Metropolitana de Santiago, encontrándose una incidencia anual, por 100.000 habitantes menores de 15 años, de 1,69 para hombres y 2,15 para mujeres.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

- Carrasco E, López G, García de los Ríos M et al. Incidencia de diabetes mellitus insulino dependiente en la Región Metropolitana. Rev Méd Chile, 1991; 119:709-714.
- De Fronzo RA, Donadonna RC y Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care, 1992; 15:318-368.
- Report of a WHO Study group: Diabetes mellitus. Technical Report Series 729, WHO, Ginebra, 1985.
- Spencer KM, Botazzo GF. Aetiology and pathogenesis of type I diabetes: Immunology. En: Besser GM, Bodansky HJ, Cudworth AG ed: Clinical diabetes. JB Lippincott Co., Philadelphia, 1988; 9.1-9.16.