

# DIABETES MELLITUS: Definición y Etiopatogenia

## DEFINICION

**La Diabetes Mellitus** es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglicemia crónica se asocia en el largo plazo daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

## CLASIFICACION

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), propuso una clasificación que está vigente. Se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes (también tienen mayor riesgo cardiovascular):

1. **Diabetes Mellitus tipo 1**
2. **Diabetes Mellitus tipo 2**
3. **Otros tipos específicos de Diabetes**
4. **Diabetes Gestacional**
5. **Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada**

### **Diabetes Mellitus tipo 1:** (Cuadro 1)

Caracterizada por una destrucción de las células beta pancreáticas, deficiencia absoluta de insulina, tendencia a la cetoacidosis y necesidad de tratamiento con insulina para vivir (insulino-dependientes). Se distinguen dos sub-grupos:

**Diabetes autoinmune:** con marcadores positivos en un 85-95% de los casos, anticuerpos antiisletos (ICAs), antiGADs (*decarboxilasa del ac. glutámico*) y anti tirosina fosfatasas IA2 e IA2 β. Esta forma también se asocia a genes HLA.

**Diabetes idiopática:** Con igual comportamiento metabólico, pero sin asociación con marcadores de autoinmunidad ni de HLA.

### **Diabetes Mellitus tipo 2:** (Cuadro 1)

Caracterizada por insulino-resistencia y deficiencia (no absoluta) de insulina. Es un grupo heterogéneo de pacientes, la mayoría obesos y/o con distribución de grasa predominantemente abdominal, con fuerte predisposición genética no bien definida (multigénica). Con niveles de insulina plasmática normal o elevada, sin tendencia a la acidosis, responden a dieta e hipoglicemiantes orales, aunque muchos con el tiempo requieren de insulina para su control, pero ella no es indispensable para preservar la vida (insulino-requientes).

### **Otros tipos específicos de diabetes:**

Incluyen pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como las formas llamadas MODY (maturity onset diabetes of the young); otros con defectos genéticos de la acción de la insulina; otros con patologías pancreáticas (pancreatectomía, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, neoplasia del páncreas, hemocromatosis); endocrinopatías (Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma). También algunos fármacos o tóxicos pueden producir diabetes secundaria (corticoides, ácido nicotínico, L-asparagina, interferón alfa, pentamidina); agentes infecciosos (rubeola congénita, coxsachie B, citomegalovirus, parotiditis) y por último, algunas otras enfermedades como los Síndromes de Down, Klinefelter, Turner, enfermedad de Stiff-man y Lipoatrofias.

En estos casos se habla de diabetes secundarias, mientras los tipo 1 y 2 son primarias

### **Diabetes gestacional:**

Se caracteriza por hiperglicemia, que aparece en el curso del embarazo. Se asocia a mayor riesgo en el embarazo y parto y de presentar diabetes clínica (60% después de 15 años). La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica

### **Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayuna alterada:**

**La Intolerancia a la glucosa** se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral. Este estado se asocia a mayor prevalencia de patología cardiovascular y a riesgo de desarrollar diabetes clínica (5-15% por año).

**Glicemia de ayuno alterada** se caracteriza por el hallazgo de una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dl. Su identificación sugiere el realizar una prueba de sobrecarga de glucosa oral, para la clasificación definitiva.

## DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico definitivo de diabetes mellitus y otras categorías de la regulación de la glucosa, se usa la determinación de glucosa en plasma o suero. En ayunas de 10 a 12 horas, las glicemias normales son  $< 100$  mg/dl.

En un test de sobrecarga oral a la glucosa (75 g), las glicemias normales son: Basal  $< 100$ , a los 30, 60 y 90 minutos  $< 200$  y los 120 minutos post sobrecarga  $< 140$  mg/dl

**Diabetes Mellitus:** El paciente debe cumplir con alguno de estos 3 criterios lo que debe ser confirmado en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico.

1. Glicemia (en cualquier momento)  $\geq 200$  mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso)
2. Dos o más glicemias  $\geq 126$  mg/dl.
- 3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga  $\geq 200$  mg/dl.

**Intolerancia a la glucosa:** Se diagnostica cuando el sujeto presenta una glicemia de ayuno  $< 126$  mg/dl y a los 120 minutos post sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 199 mg/dl.

**Glicemia de ayuna alterada:** Una persona tiene una glicemia de ayunas alterada si tiene valores entre 100 y 125 mg/dl. Será conveniente estudiarla con una sobrecarga oral a la glucosa.

## PATOGENIA

El síndrome diabético, aunque tiene hechos comunes (la hiperglicemia y sus consecuencias) es heterogéneo en su patogenia. Más aún, hay diferencias dentro de sus categorías primarias del tipo 1 y 2 en cuanto a factores hereditarios y ambientales que desencadenan el trastorno metabólico. (Cuadro 2)

### Etiopatogenia de la Diabetes tipo 1:

Se ha observado una mayor prevalencia de esta forma clínica en sujetos que presentan ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen) que se encuentran en el cromosoma 6 y que controlan la respuesta inmune. La asociación de la Diabetes Mellitus tipo 1 con antígenos HLA DR3, DR 4, DQA Arg 50 y DBQ No Asp 57, estaría reflejando una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Para que ello ocurra se requiere de otros factores ambientales como virus, tóxicos u otros inmunogénicos. Esto explica el porqué sólo el 50% de los gemelos idénticos son concordantes en la aparición de este tipo de diabetes.

Los individuos susceptibles, frente a condiciones ambientales, expresan en las células beta del páncreas antígenos del tipo II de histocompatibilidad anormales, que son desconocidos por el sistema de inmunocompetencia del sujeto. Ello inicia un proceso de autoinmunoagresión, de velocidad variable, que lleva en meses o años a una reducción crítica de la masa de células beta y a la expresión de la enfermedad.

En la actualidad, es posible detectar el proceso en su fase pre-clínica (Prediabetes) a través de la detección de anticuerpos antiisletos (ICA) y antiGAD, los cuales en concentraciones elevadas y persistentes, junto a un deterioro de la respuesta de la fase rápida de secreción de insulina permiten predecir la aparición de la enfermedad.

Si bien el fenómeno de la autoinmunoagresión es progresivo y termina con la destrucción casi total de las células  $\beta$ , la enfermedad puede expresarse antes que ello ocurra, al asociarse a una situación de estrés que inhibe en forma transitoria la capacidad secretora de insulina de las células residuales. En la etapa clínica puede haber una recuperación parcial de la secreción insulínica que dura algunos meses ("luna de miel"), para luego tener una evolución irreversible con insulinopenia que se puede demostrar por bajos niveles de péptido C ( $< 1$  ng/ml). Los pacientes van entonces a depender de la administración exógena de insulina para mantener la vida y no desarrollar una cetoacidosis.

### Etiopatogenia de la Diabetes Tipo 2:

Su naturaleza genética ha sido sugerida por la altísima concordancia de esta forma clínica en gemelos idénticos y por su trasmisión familiar. Si bien se ha reconocido errores genéticos puntuales que explican la etiopatogenia de algunos casos, en la gran mayoría se desconoce el defecto, siendo lo más probable que existan alteraciones genéticas múltiples (poligénicas).

El primer evento en la secuencia que conduce a esta Diabetes es una resistencia insulínica que lleva a un incremento de la síntesis y secreción insulínica, e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica por años. Una vez que se quiebra el equilibrio entre resistencia insulínica y secreción, se inicia la expresión bioquímica (intolerancia a la glucosa) y posteriormente la diabetes

clínica. Los individuos con intolerancia a la glucosa y los diabéticos de corta evolución son hiperinsulinémicos y esta enfermedad es un componente frecuente en el llamado Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome Metabólico. Otros componentes de este cuadro y relacionados con la insulina-resistencia y/o hiperinsulinemia son hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad tóraco-abdominal (visceral), gota, aumento de factores pro-trombóticos, defectos de la fibrinólisis y aterosclerosis. Por ello, estos sujetos tienen aumentado su riesgo cardiovascular. La obesidad y el sedentarismo son factores que acentúan la insulina-resistencia. La obesidad predominantemente visceral, a través de una mayor secreción de ácidos grasos libres y de adipocitoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1 y 6) y disminución de adiponectina, induce resistencia insulínica. Si coexiste con una resistencia genética, produce una mayor exigencia al páncreas y explica la mayor precocidad en la aparición de DM tipo 2 que se observa incluso en niños.

Para que se inicie la enfermedad que tiene un carácter irreversible en la mayoría de los casos, debe asociarse a la insulina-resistencia un defecto en las células beta. Se han postulado varias hipótesis: agotamiento de la capacidad de secreción de insulina en función del tiempo, coexistencia de un defecto genético que interfiere con la síntesis y secreción de insulina, interferencia de la secreción de insulina por efecto de fármacos e incluso por el incremento relativo de los niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre (glucolipotoxicidad).

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva en que a medida que transcurren los años su control metabólico de va empeorando producto de la resistencia a la insulina y a mayor deterioro de su secreción.

### PREVALENCIA

La prevalencia (proporción de la población que padece de la enfermedad) es variable en distintas comunidades, siendo muy alta en algunos grupos étnicos como indígenas norte americanos y polinésicos (Ej: indígenas norteamericanos Pima: 25% presentan DM tipo 2).

En Chile, se estima que la prevalencia de Diabetes alcanza al 1.2% de la población general (1970) y a 6.3% de la población mayor de 17 años (2003). Sin embargo hay diferencias notorias con la edad. La prevalencia es baja en niños: 0,024% (fundamentalmente DM tipo 1), elevándose en forma notoria en mayores de 40 años, cuando se hace más frecuente la DM tipo 2. Si en los adultos mayores de 40 años la Diabetes tiene una prevalencia del orden del 6%, la de intolerantes a la glucosa se estima en 15%.(Figura 1)

El 90% de los diabéticos son tipo 2, un 8% tipo 1, y el resto son de clasificación imprecisa o son secundarias a otras patologías. La gran mayoría de los diabéticos son tipo 2 obesos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Arteaga A. Maiz A., Olmos P. y Velasco N. Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. 1997
2. WHO. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Geneve Switzerland 1980 (WHO. technical report series N° 646)
3. ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Experts. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97
4. Summary and Recomendatios of the second International Workshop. Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985; 34 (Supl.2): 123-6
5. Atkinson MA. , & Maclaren NK: The pathogenesis of insulin dependent Diabetes Mellitus New. Engl. J. Med. 1994; 331: 1428-36
6. Sacks D. & MacDonald J: The pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. AJCP 1996; 105: 149-57
7. Yki-Jarvisen H. : Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 1994; 343: 91-94
8. De Fronzo RA., Bonadonna RC. , Ferranini E.: Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview Diabetes Care 1992; 15: 318-368
9. Boden G.: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM Diabetes Diabetes 1997; 46: 3-10

### Cuadro 1: Características generales de las Diabetes Mellitus Primarias

	DM ( Tipo 1)	DM ( Tipo 2)
--	--------------	--------------

<b>Edad de inicio</b>	<b>Generalmente &lt; 30 años</b>	<b>Generalmente &gt; 40 años</b>
<b>Estado nutricional</b>	<b>Normal o bajo peso</b>	<b>Obesos o normales</b>
<b>Sintomas clínicos</b>	<b>Inicio agudo</b>	<b>Inicio insidioso</b>
<b>Tendencia a acidosis</b>	<b>Alta</b>	<b>Solo en estrés</b>
<b>Nivel insulinemia</b>	<b>Bajo</b>	<b>Normal o alta</b>
<b>Respuesta terapéutica</b>	<b>Insulino dependencia</b>	<b>Dieta, hipoglicemiantes orales. Insulina ( por fracaso a drogas orales)</b>

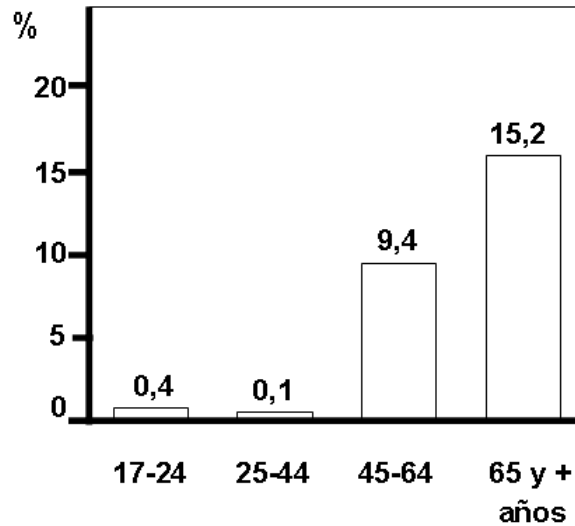
**Cuadro 2: Patogenia de las Diabetes Mellitus Primarias**

	<b>DM tipo 1</b>	<b>DM tipo 2</b>
<b>Asociación a HLA</b>	<b>DR3, DR4, DRA Arg 52, DQB No Arg 57</b>	<b>No</b>
<b>Concordancia gemelos</b>	<b>&lt; 50%</b>	<b>&gt; 90%</b>
<b>Anticuerpos antivirales</b>	<b>Algunos</b>	<b>No</b>
<b>Anticuerpos antinsulares</b>	<b>90%</b>	<b>No</b>
<b>Asociación a obesidad</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>
<b>Defecto endocrino</b>	<b>Deficit insulina</b>	<b>Resistencia insulínica + defecto de secreción</b>
<b>Histología islotes</b>	<b>Insulitis Atrofia</b>	<b>Hialinosos Amiloidosis</b>

**Figura 1:**

# Prevalencia de Diabetes en Chile

Encuesta Nacional de Salud 2003. n 3.619



**Diabetes 6,3%**

**Int Glucosa 15,6%**

***Diabetes:***

- glicemias  $\geq 126$  mg/dl
- autoreporte de diagnóstico

***Intolerancia a Glucosa***

- glicemia 100-125 mg/dl sin tratamiento ni autoreporte