

Editorial

Diabetes tipo 2: ¿Dos mecanismos patogénicos diferentes? Un comentario clínico

Tradicionalmente las enfermedades endocrinas eran consideradas como un problema de exceso o déficit hormonal. Con el correr de los tiempos se ha podido demostrar que algunas condiciones clínicas no lo son por deficiencia de la hormona sino por refractariedad de los tejidos blanco a sus efectos. En la actualidad se han descrito estados de resistencia a prácticamente casi todas las hormonas y la insulina no ha escapado a esta regla general. En este número de la Revista, uno de los artículos se refiere a tal tema. Como éste es un problema de gran actualidad, he solicitado al Dr. Carlos Zavala, diabetólogo, nos lo comente desde el punto de vista clínico.

[Dr. Ronald Youlton R.](#)

Editor

La causa de la diabetes tipo 2 aún es desconocida. La investigación ha conducido a un mecanismo patogénico doble: Una acción anormal de la insulina y un defecto en la fase inicial de secreción. La secuencia temporal, los mecanismos moleculares y los factores genéticos que cumplen un rol en la etiología y la patogénesis son las interrogantes que se tratan de resolver para mejorar la acción preventiva, diagnóstica y terapéutica. En este número de la revista se revisan y actualizan algunos de estos aspectos bajo el título Hipótesis: Insulinorresistencia y disminución de la capacidad de secreción de insulina en la diabetes mellitus tipo 2: ¿dos caras de una misma moneda?

La doctrina médica Ayurvédica en la India, 200 AC hacía referencia a la posibilidad de dos formas de diabetes, una natural y otra en personas obesas secundaria a indiscreciones de la dieta. Antes de tener mediciones de insulina en 1936, Himworth en Londres, describe la existencia de dos tipos de diabetes: una insulino-sensible y otra no sensible a insulina, al emplear simultáneamente cargas orales de glucosa e inyecciones intravenosas de insulina (prueba de insulina-glucosa). Entonces poco se vislumbraba de la enorme incidencia que alcanzaría la diabetes tipo 2 en el adulto y que hoy además está afectando a la población infantil. El aumento explosivo es atribuido al estilo de vida imperante en las sociedades urbanas actuales y hacia el futuro. El hábito sedentario y la dieta rica en calorías aumenta la obesidad, condición que en sujetos genéticamente predispuestos conduce a la diabetes. La edad es otro factor de importancia en su aparición y nuestra población cada vez irá siendo más longeva. El impacto que la diabetes está alcanzando y va a tener como problema de salud en el mundo en los próximos años es preocupante si no estamos dispuestos a cambiar nuestros hábitos en adultos y niños. La población mundial con diabetes de 143 millones, para el año 2025 según las proyecciones será de 300 millones. En América Latina y el Caribe los 19 millones de diabéticos actuales serán 40 millones para el año 2025. En Chile para esa fecha los chilenos mayores de 60 años se aproximarán al 20% de la población de los cuales el 15% será diabético y el 35% tendrá intolerancia a la glucosa.

La medición de la insulinorresistencia en la diabetes tipo 2 se obtuvo por los estudios de

De Fronzo, Tobin y Andres en 1979 mediante el clamp euglicémico hiperinsulinémico, método para cuantificar la insulinoresistencia. Posteriormente el método ha sido simplificado por Bergman con el modelo mínimo y por el método de HOMA basado en una fórmula matemática que se aproxima muy bien a los anteriores y es más factible de aplicar, estos métodos son de investigación en casos especiales. Reaven en 1980 acuña el término de Síndrome X haciéndolo extensivo a una serie de condiciones patológicas que cursan con insulinoresistencia y que trascienden la hiperglicemia, tales como hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico, obesidad, dislipidemia, disfunción endotelial las cuales se asocian a un riesgo cardiovascular elevado.

En los países desarrollados la causa de muerte más frecuente es la cardiovascular, como lo es también para la diabetes. Muchos infartos cardíacos preceden al diagnóstico clínico de la diabetes y ocurren en etapas de hiperinsulinismo e intolerancia a la glucosa. Los estudios epidemiológicos europeo (DECODE) y asiático (DECODA) han demostrado que la glicemia preferentemente postprandial se asocia a mayor mortalidad global y cardiovascular y pese a ello aún no se interviene con mayor énfasis sobre estas condiciones, casi siempre asociadas con el sedentarismo y la obesidad. Se acepta ampliamente que la insulinoresistencia es un hallazgo temprano que predice la aparición de diabetes. Estudios recientes también demuestran que la secreción de insulina en la fase inicial es crucial para controlar la glicemia. La secreción aguda de insulina en intolerantes, sometidos a una carga de glucosa revela que algunos individuos presentan una respuesta escasa y serían los que estarían en riesgo para desarrollar diabetes.

En 1998 se estableció la cifra de 126 mg/dl en ayunas o de 200 mg/dl a las 2 horas postcarga de 75 g de glucosa para hacer el diagnóstico de diabetes, dado que la presencia de retinopatía es más frecuente en la población estudiada que presenta la glicemia en estos márgenes, al cabo de 5 años. El estudio dio prospectivo de diabetes del Reino Unido, finalizado el año 2000 nos ha enseñado que al hacer el diagnóstico clínico de diabetes la función de la célula beta tiene un 50% de compromiso. El deterioro progresivo habría comenzado 12 años antes, demostrando que el defecto de secreción precede por años lo que habitualmente estamos acostumbrados a diagnosticar como diabetes tipo 2: Reflexionando en lo recientemente expuesto lo nuevo en relación al "diagnóstico de diabetes clínica" es que hemos dejado 12 años sin intervención, sólo porque el organismo ha sido capaz de mantener la glicemia "compensada bajo la cifra diagnóstica acordada" mediante un hiperinsulinismo compensador. La progresión de la diabetes clínicamente establecida escapa a las intervenciones farmacológicas habituales, según concluye el UKPDS. Es necesario identificar los factores que determinan este curso inexorablemente progresivo.

Sin embargo hay 2 ensayos recientes uno finlandés y otro norteamericano de intervención en etapa de intolerancia a la glucosa que demuestran que la prevención es posible para la diabetes tipo 2, modificando el estilo de vida mediante dieta y ejercicio. La progresión a diabetes se redujo en un 58%; en ambos ensayos. La metformina comparada con placebo en el estudio norteamericano, redujo en un 31% la aparición de diabetes en el período de observación. Hoy disponemos de nuevos fármacos como las glitazonas para controlar la resistencia insulínica y los meglitides que actúan en la primera fase de la secreción de insulina. Recientemente se han puesto en marcha estudios de prevención con estos fármacos en etapa de intolerancia a la glucosa, que esperamos tengan resultados promisorios para los próximos años. Así mismo sería de gran interés ver pronto aclarada la hipótesis planteada por el Dr. Bazaes, para poder intervenir molecularmente sobre la diabetes tipo 2 en etapas muy tempranas, evitando su aparición y progresión que en algunos casos conduce a complicaciones que son devastadoras para el paciente y la sociedad.

[Dr. Carlos Zavala](#)