

7

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2

Revisión del tema

Santiago Cárdenas E.*

Andrés Contreras R.*

Isaac Melguizo G.*

RESUMEN

Este trabajo recopila, en un lenguaje sencillo y útil, la fisiopatología de la Diabetes Tipo 2, los mecanismos por los cuales la insulina controla la homeostasis de la glucosa, su relación con el síndrome metabólico y la forma de aparición de resistencia a la insulina. Del entendimiento de éstos se comprenderán más fácilmente las alteraciones moleculares que explican la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes Tipo 2, fisiopatología, insulina, síndrome metabólico, resistencia a la insulina

* *Estudiantes Octavo semestre de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. S.A.*

Separatas: A.A. 56006. Medellín – Colombia S.A. E-mail: acontre@epm.net.co

ABSTRACT

This report resumes in a simple and useful language the physiopathology of type 2 diabetes, the mechanism by which insulin controls the homeostasis of glucose, its relationship with the metabolic syndrome and the form of development of insulin resistance, using this knowledge there will be a easier understanding of the molecular alterations which explain this illness.

Key words: Type 2 diabetes, physiopathology, insulin, metabolic syndrome, insulin resistance

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica genéticamente determinada que se caracteriza por una ausencia absoluta o relativa de la insulina, hiperglicemia y trastorno en el metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos y minerales. Es una enfermedad sistémica, degenerativa, incurable, de etiología desconocida (1,2,3).

La historia de la diabetes se remonta al año 1536 a.C., en la Dinastía XVIII de Amenofis II de Egipto; en los Papiros de Ebers se describió una enfermedad que consistía en pérdida de peso, poliuria y polifagia. En el S. V a.C., el médico hindú Sushruta también describió un síndrome similar y mencionó la orina dulce. En el S. I d.C., Areteo de Capadocia denominó el síndrome como Diabeneim. Thomas Willis, en 1600, describió la orina como dulce y Cullen, en 1776, le dio el nombre de Mellitus, diferenciándola de la diabetes Insípida.

Banting y Best, en 1921, encontraron un extracto que inyectaban perros pancreatectomizados y producía una disminución de la glucosa circulante, que denominaron insulina (2).

La diabetes *mellitus* es un problema de salud pública muy importante, cuya prevalencia aumenta cada vez más con altas proporciones de morbimortalidad. Es así como en todo el mundo existen alrededor de unos 110 millones de casos. En las Américas hubo en 1994 28 millones de casos y en los Estados Unidos en 1995, se calcularon 16 millones; y en América Latina y el Caribe unos 13 millones. Las proyecciones hacia el año 2010 en América Latina y el Caribe son alarmantes: se pre-

vé que aumentarán a 20 millones o más (4,5).

En los Estados Unidos, la incidencia es muy grande y el total de casos nuevos diagnosticados cada día es de aproximadamente 1.700 y por año de unos 625.000 casos. Además se observa un mayor porcentaje en personas americanas de ascendencia latina, así:

1. Afro americanos: 9.6%
2. México americanos: 9.6 %
3. Cubano americanos: 9.1 %
4. Portorriqueños: 10.9 %
5. Americanos blancos: 6.2 % (4,5)

En cuanto a la morbilidad, las estadísticas son las siguientes:

- *Por enfermedad cardiovascular.* El 75% de las muertes relacionadas con problemas cardiovasculares se presentan en diabéticos; las tasas de mortalidad por cardiopatía son de 2 a 5 veces más elevadas que en personas sanas, además los pacientes diabéticos presentan un riesgo de enfermedad cerebral 2.5 veces mayor que el resto de la población (6).
- *Por nefropatía.* Aproximadamente 56000 pacientes con diabetes requieren diálisis o trasplante renal y la diabetes es la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo (6).
- *Por retinopatía.* Es la causa principal de ceguera en adultos menores de 65 años de edad y afecta a 24.000 pacientes por año en el mundo (6).
- *La neuropatía.* Se presenta en 60 ó 70 % de los pacientes con diabetes y es la causa de 50 % de amputaciones de extremidades inferiores en diabéticos. Se

realizan mundialmente unas 54.000 amputaciones cada año (6).

Aunque el origen de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2) no se encuentra totalmente esclarecido, sí se conocen varios de los sucesos que se presentan antes de aparecer una franca diabetes. El primer hecho que podemos observar es una dificultad en los tejidos para responder a la insulina, mientras que, por su parte, el páncreas temporalmente es capaz de aumentar apropiadamente la secreción de la hormona, contrarrestando así, por lo menos en parte, la resistencia a ésta, para mantener en el suero unos niveles de glucosa normales. A medida que pasa el tiempo, las células beta del páncreas no pueden mantener la alta tasa de producción de insulina, y se encuentra una relativa insulinopenia (respecto a la resistencia a la insulina) o una franca diabetes. La causa del "agotamiento" pancreático permanece desconocida, pero podría ser producida por la toxicidad de la glucosa en una célula beta previamente predispuesta (7).

RESISTENCIA A LA INSULINA

La hiperinsulinemia, que precede al desarrollo de la DT2, está asociada a la aparición de resistencia a la insulina y parece ser la primera etapa de la diabetes en humanos (7).

Varios estudios han mostrado la existencia de resistencia mediante diferentes métodos; por ejemplo, individuos con una ligera hiperglicemia en ayunas (150 ± 8 mg/dl) presentaron una disminución de la disposición de glucosa mediada por insulina del 35 al 40 %, mientras que en los sujetos con más severa hiperglicemia en ayunas (198

± 10 mg/dl) la resistencia fue entre el 10 y el 20 % más alta que el primer grupo. También se ha observado que la disminución de la acción de la insulina se presenta en todo el rango de las concentraciones plasmáticas fisiológicas y terapéuticas (7).

Existen tres mecanismos por medio de los cuales la insulina controla la homeostasis de la glucosa y cualquiera de ellos puede ser la causa de resistencia a la insulina (7,8):

- **Supresión de producción hepática de glucosa**

En condiciones basales, el hígado supe de glucosa al cerebro, pero después de una ingesta de glucosa, la insulina debe frenar el hígado. En una persona normal existe una producción de 1,8 a 2,2 mg / Kg / min después de la absorción de la glucosa. Cuando hay ingesta de glucosa se libera insulina en la vena porta, y ésta, por medio de receptores que existen en los hepatocitos, inhibe la producción hepática de glucosa. Una falla en la recepción de la señal, secundaria a la resistencia a la insulina, resultaría en una hiperglicemia. En los sujetos con DT2, un incremento de 0,5 mg / Kg / min en la producción de glucosa a nivel hepático ha sido demostrado en las personas con una hiperglicemia en ayunas mayor de 140mg/dl. Este incremento en la producción basal hepática de glucosa en los diabéticos tipo 2 se encuentra estrechamente correlacionado con el grado de hiperglicemia en ayunas, lo cual nos muestra una gran asociación con el desarrollo de la enfermedad (8).

Siendo la hiperinsulinemia un potente inhibidor de la síntesis hepática de glucosa en condiciones normales, podemos observar una disminución de la sensibilidad a la

insulina en el hígado, que conduce a una excesiva salida de glucosa en los pacientes diabéticos (7). En la DT2, el incremento de la glucosa en ayunas se atribuye a la falta de supresión del hígado, debido a que la célula hepática se hace resistente a la hiperinsulinemia e hiperglicemia de estos pacientes (8).

La hiperglicemia en ayunas en los estadios tempranos de la DT2 se ha correlacionado con la producción hepática de glucosa, como mecanismo descontrolado y responsable después de cifras de glicemia >140 mg/dl; para cifras menores, se le ha atribuido a la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y se ha planteado su conexión con la obesidad. La célula beta sigue produciendo insulina por un tiempo, y es lo que los mantiene estables, mientras aparece la diabetes y la célula beta ya se agota (8).

Además, en estudios con radioisótopos se ha observado un aumento en la captación de precursores de la gluconeogénesis, especialmente lactato, mostrando que alrededor del 90 % del incremento de la línea basal de producción hepática es a expensas de la gluconeogénesis, la cual es proporcional al grado de hiperglicemia en ayunas (7).

• **Utilización visceral de la glucosa**

Aunque sólo 7% de la captación total de glucosa ocurre en las vísceras, los ácidos grasos libres (AGL) han demostrado participar en el bloqueo de la insulina al hepatocito e impide su captación, pero no es de total significancia puesto que los AGL también estimulan la gluconeogénesis hepática (8).

La obesidad por sí misma causa resistencia por varios mecanismos: primero aumenta la demanda de insulina en estos pacientes; segundo, el aumento de AGL, cuyos productos metabólicos son tóxicos para la célula beta (lipotoxicidad); y por otro lado, la resistencia a la insulina, la cual lleva a un hiperinsulinismo que se cree es debido al aumento en estos pacientes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que lleva a almacenar grasa en los tejidos periféricos, lo cual posteriormente impide la captación de la glucosa y la síntesis de glucógeno. Se cree que los AGL suprimen la oxidación de la glucosa y que afectan los mecanismos intracelulares de transporte de la misma, disminuyendo la acción de la glucosa sintetasa y piruvato deshidrogenasa. Los AGL también impiden la captación e internalización de la glucosa y reducen el papel supresor de la lipólisis que tiene la insulina (9).

La obesidad aumenta la lipólisis y los AGL circulantes y, por los mecanismos anteriores, produce hiperglicemia y, por ende, resistencia a la insulina (9).

Hoy en día se sabe que el bajo consumo de energía que predispone a la obesidad es hereditario en algunos individuos, es decir, existe un componente genético importante, y solamente la obesidad abdominal, y más específicamente la intrabdominal, ha sido relacionada con alteraciones metabólicas, basados en la medida cintura-cadera: >1.0 en hombres y > 0.85 en mujeres. Su causa se ha atribuido a la localización estratégica del tejido adiposo en cercanía a la circulación portal; además, se ha visto que este tejido es particularmente sensible al estímulo lipolítico y posee una respuesta disminuida al efecto antilipolítico

de la insulina. Como consecuencia, ocurre un aumento de los AGL en la circulación portal, con los siguientes efectos:

- Se disminuye la depuración hepática de la insulina, pues se ha demostrado en las células hepáticas que la unión de la insulina se limita por la presencia de los AGL; también afecta a otros procesos de la insulina en la célula, como su internalización, degradación y altera su función. En síntesis, la obesidad abdominal está asociada a una disminución de la captación de la insulina por el hígado, y, en consecuencia, lleva a hiperinsulinismo portal y periférico, que causan resistencia a la insulina mediante la regulación de sus receptores; y poco a poco aparece una alteración progresiva de la homeostasis de la insulina y glucosa, con aumento de AGL y oxidación de éstos, que dañan el páncreas y finalmente pueden llevar a hipoinsulinemia (9).
- Como ya hemos dicho, el aumento de AGL portales estimula la gluconeogénesis hepática, mecanismo por el cual actúan los inhibidores de la lipólisis (9).
- El aumento de los AGL incrementa la producción de VLDL, triglicéridos y también de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y ApoB-100m, riesgos establecidos de enfermedad cardiovascular (9).
- **Captación periférica (músculo)**

Es la más importante, pues la captación por el músculo es de 75-80% de la glucosa total y contribuye en gran parte a la resistencia a la insulina. El músculo juega un papel importante porque usa AGL como sustrato en personas sanas; en los diabéti-

cos tipo 2, se reduce ese consumo por el músculo y aumentan los niveles plasmáticos de AGL periféricos y su oxidación y se incrementa la producción de la glucosa (8).

Además tienen gran importancia los factores ambientales, y entre ellos la ingesta excesiva de calorías, la ausencia de ejercicio, el tabaquismo, la obesidad, que alteran el balance energético y estimulan la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, es decir, toda una alteración metabólica de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, que da lugar al síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina (2,10).

La fuerte asociación de DT2 con la obesidad, hígado graso, dislipidemia, HTA e hiperuricemia y sus manifestaciones consecuentes de aterosclerosis se ha recopilado como un todo, en lo que se conoce como Síndrome Metabólico X, el cual juega un papel central en la resistencia a la insulina (10).

La intolerancia a la glucosa, característica de la iniciación de la historia de la enfermedad de estos pacientes, puede resultar de defectos en la secreción de la insulina (células beta) o resistencia al efecto de la insulina en los órganos blanco (músculo, hígado, intestino). La mayoría de los diabéticos tipo 2 tienen un defecto en la sensibilidad de los tejidos a la insulina y son obesos.

Al comienzo son normo y algo hiperinsulínicos, pero con el tiempo la célula beta no logra producir más insulina y se vuelven insulínopénicos (8).

En conclusión, el hígado, con no-supresión de producción de glucosa, explica la resistencia a la insulina en estado basal (en ayu-

nas). Después de la ingesta, esta resistencia se ha atribuido a los tejidos periféricos, principalmente al músculo. Además, la hiperglicemia crónica parece ser tóxica a las células (8).

MECANISMOS CELULARES DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es uno de los signos indicadores de la progresión de la enfermedad y se ha atribuido tanto a cambios estructurales y funcionales del receptor, como a fenómenos del postreceptor de la insulina. Estudios genéticos se han enfocado en el gen de este receptor y sus mutaciones (8).

Algunos autores opinan que, a diferencia de la diabetes *mellitus* tipo 1, la célula beta está intacta y se ha visto que la alteración en la resistencia a la insulina no es tanto un problema del número de receptores ni de la afinidad de la insulina por ellos, sino un problema posreceptor (11).

Defectos del receptor

Se ha demostrado disminución del número de receptores en monocitos y adipocitos, que no son las células blanco principales de la insulina; esto no es significativo, pues en el 50% de los diabéticos no se ha encontrado nada (12).

Defectos posreceptor

Propiamente es la subunidad beta del receptor de la insulina, la cual es una proteína transmembrana con actividad proteinkinasa, que, al ser estimulada por la insulina, transporta la glucosa hacia el interior de la célula (12).

En cuanto al daño posreceptor, en los últimos estudios se han determinado alteraciones en los sustratos del receptor de la insulina (IRS-1 y 2) localizados en el músculo, el adipocito y el hígado (12) a nivel periférico; en el músculo, específicamente, son varios los defectos celulares que se han descubierto, tales como: deficiencia en la actividad de la tiroxina kinasa del receptor de insulina, el transporte de glucosa disminuido, deficiencia de glucógeno sintetasa y piruvato deshidrogenasa (7).

Hay dos grupos de transportadores de la insulina: los asociados al sodio y los de difusión facilitada; estos transportadores son proteínas transmembrana y los hay Glut 1, hasta el Glut 5, cada uno de los cuales tiene sustratos específicos y distribución en diferentes tejidos. En la resistencia asociada al estímulo efector de la insulina, «síndrome x», se han encontrado diferentes alteraciones, ya sea en el transportador o en la fosforilación necesaria para la migración del receptor (12).

EL Glut 4 es el más importante transportador de glucosa y se localiza principalmente en el músculo y en los adipocitos. Normalmente está secuestrado intracelularmente en ausencia de insulina y otros estímulos, como el ejercicio. En presencia de insulina, hay un aumento en la traslación del Glut 4 de sus depósitos intracelulares a la membrana, movimiento que es iniciado por la unión de la insulina a la porción extracelular del receptor, la cual activa la fosforilación de la tiroxinkinasa. Los sustratos principales de la tiroxinkinasa incluyen los del receptor de insulina (IRS-1-2-3-4) localizados en adipocitos y músculo; en ese lugar es necesaria la activación de una fosfoquinasa, para así promover la

estimulación para la migración del transportador a la membrana y poder entrar la insulina a la célula. Además, se necesita de otras kinasas, como la proteína serina treonina kinasa y la fosfoinositol 3 kinasa, que generan productos lipídicos, con el fin de activar moléculas claves y de esta manera unirse a la tiroxin-kinasa, permitiéndole a ésta defosforilarse y activar la traslocación del Glut 4 a la membrana plasmática (12).

Todos estos mecanismos relacionados con el transporte de glucosa al interior de la célula y todas las enzimas que participan en su metabolismo, principalmente glucógeno sintetasa y piruvato deshidrogenasa, han sido objeto de muchos estudios como desencadenantes de la resistencia de la insulina (8).

Se han determinado ciertas anomalías en el Glut 4:

1. Alteraciones específicas de tejido en la producción del Glut 4.

La expresión del gen del Glut 4 es regulada de forma diferente en el músculo y en el adipocito; las concentraciones de Glut 4 están reducidas en adipocitos de sujetos obesos con DT2, pero no están disminuidas en músculo esquelético en la diabetes tipo 1 y gestacional (12).

Aunque la baja producción de Glut 4 no es la causa de la resistencia a la insulina, puede haber una ventaja terapéutica en aumentar las concentraciones de Glut 4, pues disminuye la hiperglicemia y aumenta la sensibilidad a la insulina (12).

2. Defectos en la traslocación intracelular del Glut 4

Se ha encontrado que la reducción en la

captación de insulina en el músculo esquelético de sujetos obesos y diabéticos se asocia a una falla del movimiento del Glut 4, posiblemente a un defecto en las señales que regulan la traslocación del mismo. La fosfoinositol 3 kinasa en el músculo tiene un papel central en esta activación y se encuentra reducida en sujetos obesos con resistencia a la insulina y en la diabetes (12).

La elevación crónica de AGL en sujetos obesos o diabéticos puede contribuir a disminuir la entrada de glucosa en los tejidos periféricos. En los humanos se ha visto que la infusión con lípidos disminuye la entrada de la glucosa mediada por insulina, y hay una disminución de la insulina para estimular la fosfoinositol 3 kinasa (12).

Se ha estudiado también la hipótesis de la toxicidad de la glucosa en hiperglicemias crónicas, la cual ha cobrado importancia por estudios que han demostrado la disminución de la expresión de los transportadores de glucosa en las células, y el mal funcionamiento en la secreción y efecto de la insulina (8).

En resumen, la resistencia a la insulina parece liderar el mecanismo patogénico que inicia el camino hacia la DT2. En el curso de la diabetes, la alteración en la sensibilidad a la insulina es la anormalidad metabólica más temprana, es decir, la resistencia a la insulina y la consecuente falta de captación de la glucosa por los tejidos (8).

La resistencia a la insulina es un factor mayor en la patogénesis de la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico. La resistencia puede ser causada por defectos en el

transportador que resultan de impedimentos en la traslocación, fusión o exposición y activación de los transportadores, como el Glut 4; estas anormalidades pueden ser debidas a defectos en las señales intracelulares, que a su vez pueden ser inherentes al tejido o circulación de factores paracrinos, como

hiperglicemia, concentraciones aumentadas de ácidos grasos libres u otros factores como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT alfa). Las terapias que aumenten el reclutamiento del Glut 4 o inhiban estos factores reducirían la mortalidad asociada a la diabetes tipo 2 (12). ■

REFERENCIAS

1. Hanefeld M. Classification and epidemiology. En: Hanefeld M. Ed. A practical guide to the therapy of Type II Diabetes: pathophysiology, metabolic syndrome, differential therapy, late complications. De Gruyter. Berlin; New York. 1995: 1-6.
2. Villegas A. Diabetes Mellitus. En : Orrego A. Editor. Endocrinología. Fundamentos de Medicina. 5ª ed. Medellín: CIB. 1998; p.p. 231-75
3. Aschner P. Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. En: Diabetes Mellitus - Actualización y Manejo- Dirección Seccional de Salud de Caldas. Universidad de Caldas. 1ª ed. Manizales: Centro editorial Universidad de Caldas. 1997: 1-8.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). www.nzu.com
5. OPS- HCN Diabetes en las Américas. www.pano.org
6. Diabetes Statistics. Bethesda. MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institutes of Health, 1995. NIH Publication. No 96-3926.
7. DeFronzo R.A, Bonnadonna R.C., and Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM: a balance overview. Diabetes Care 1992; 15:318-68
8. Weck M. Pathophysiology. En: Hanefeld M. Ed. A practical guide to the therapy of Type II Diabetes: pathophysiology, metabolic syndrome, differential therapy, late complications. De Gruyter. Berlin; New York. 1995; p.p. 7-20
9. Weck M. Obesity. En: Hanefeld M. Ed. A practical guide to the therapy of Type II Diabetes: pathophysiology, metabolic syndrome, differential therapy, late complications. De Gruyter. Berlin; New York. 1995; p.p. 34-41
10. Weck M. The hormonal metabolic syndrome en type II diabetes. En: Hanefeld M. Ed. A practical guide to the therapy of Type II Diabetes: pathophysiology, metabolic syndrome, differential therapy, late complications. De Gruyter. Berlin; New York. 1995; p.p. 31-33
11. Foster D. Diabetes Mellitus. En: Harrison's principles of Internal Medicine. International Edition. 14th Ed. Mc Graw Hill. 1998; p.p. 2060-81
12. Sheperd P, and Kahn Barbara. Glucose transporters and insuline action implications for insuline resistance and Diabetes Mellitus. New Eng J Med. 1999; 341(4): 248-57