

Diabetes mellitus tipo 2

La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina y una producción excesiva de glucosa hepática. La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a dicha hormona precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. La DM tipo 2 probablemente abarca un espectro de enfermedades con el fenotipo común de hiperglucemia. La mayor parte del conocimiento actual (y la revisión que se presenta más adelante en este capítulo) de la fisiopatología y genética, se basa en estudios de individuos de descendencia europea. Cada vez es más aparente que la DM en otros grupos étnicos (asiáticos, africanos y latinoamericanos) tiene una fisiopatología diferente pero aún no definida. En estos grupos, la DM que es propensa a cetosis (con frecuencia en obesos) o que es resistente a ésta (con frecuencia en delgados) se identifica comúnmente. La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de grasa. La obesidad, en particular la visceral o central (como se manifiesta por la razón cadera/abdomen) es muy frecuente en la DM tipo 2 (80% o más son obesos). En etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden ya conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento surge IGT, que se caracteriza por incrementos en la concentración de glucemia posprandial. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno. Por último, surge insuficiencia de las células beta. El paciente prototípico en

estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es un anciano con DM tipo 2 con antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y disminución del consumo oral que culminan en confusión mental, letargo o coma. Los datos de la exploración física reflejan deshidratación grave e hiperosmolalidad así como hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal y la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o apoplejía. Otros factores precipitantes frecuentes son septicemia, neumonía y otras infecciones, y se debe investigar su presencia. Asimismo, pueden contribuir al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (apoplejía previa o demencia) o situaciones sociales que obstaculizan el consumo de agua. Hasta la fecha, los investigadores clínicos consideran que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 es desconocida. Sin embargo, hallazgos de autopsia y observaciones neuroquirúrgicas sugieren que esta enfermedad es un desorden del hipotálamo anterior y del páncreas endocrino, causado por isquemia progresiva. De esta manera, provocan tres defectos: primarios: obesidad, resistencia a la insulina y secreción inapropiada de insulina. Por consiguiente, en mi opinión, estas zonas isquémicas deben de ser revascularizadas por medio del epiplón: 1) transposición de epiplón sobre el páncreas y 2) trasplante de epiplón sobre el quiasma óptico y la bifurcación carotídea.

Metabolismo anormal de músculo y grasa Un signo notable de la DM tipo 2 es la resistencia a la insulina, que es la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos blanco (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque las concentraciones supranormales de insulina circulante normalizan la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior al de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa, de manera predominante se

debe a los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. La utilización de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterada en la DM tipo 2. Aún no se conoce el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la DM tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de tirosina cinasa en el músculo esquelético están disminuidos, pero lo más probable es que tales alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina. La obesidad que acompaña a la DM tipo 2, en particular la obesidad central o visceral, según se piensa, es una parte del proceso patógeno. La mayor masa de adipocitos hace que aumenten las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos. Aumento de la producción hepática de glucosa y lípidos En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como resultado de la resistencia a la insulina en tejido adiposo, la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. Síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, DM tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. A la DM tipo 2 le precede un periodo de IGT o IGF y diversas modificaciones del estilo de vida; varios fármacos impiden o retrasan su inicio. El Diabetes Prevention Program (DPP) demostró que los

cambios intensivos en el estilo de vida (dieta y ejercicio por 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT evitaron o retrasaron el desarrollo de la DM tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, género o grupo étnico. Los criterios del ADA son síntomas de diabetes + una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dl en cualquier momento del día. Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl. Debe ser en ayunas de al menos 8 horas. Glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. En el mismo estudio, la metformina evitó o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los sujetos del grupo de intervención en el estilo de vida perdieron 5 a 7% del peso corporal durante los tres años que duró el estudio. Los estudios realizados en poblaciones finlandesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para evitar o retrasar la DM tipo 2; los inhibidores de glucosidasa α , metformina y tiazolidinedionas y orlistat tienen este mismo efecto, pero son fármacos aún no aprobados para esta finalidad. Cuando se administró a individuos no diabéticos por otros motivos (cardíacos, reducción del colesterol, etc.), la pravastatina redujo el número de nuevos casos de diabetes. Los individuos con antecedentes familiares importantes de DM tipo 2 y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (BMI) normal y realicen actividad física con regularidad. En la actualidad es un aspecto controvertido la farmacoterapia en sujetos con prediabetes, porque se desconoce su rentabilidad y su perfil de inocuidad.

DIEGO FABRICIO GONZÁLEZ MELLANES