

Etiopatogenia de la diabetes mellitus - 1980

*Dr. Carlos Arguedas Ch.**

La década que acaba de pasar fue pródiga en conocer y tratar al paciente diabético, con la puesta al servicio de las bajas dosis de insulina por Alberti, la relación entre ciertos tipos de diabetes y los antígenos de histocompatibilidad por Nerup y Cudwarth, la hemoglobina glicosilada por Huisman y Bozy los conceptos sobre herencia y genética por Pyke y Leslie, han permitido en forma definida hacer progresos que a no dudarlo beneficiarán al enfermo diabético.

Para el análisis etiopatogénico, seguiremos la clasificación del National Group: en diabetes I o "insulino-dependiente" y el diabético II "no insulino-dependiente".

DIABETES I

En relación con los antígenos de histocompatibilidad. Son muchas las enfermedades en que ya se demuestra la relación entre el ser portador de ciertos histoantígenos y enfermedades, como es el caso de la espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter y el histoantígeno HLA-B27.

Estudios efectuados en Dinamarca e Inglaterra, demostraron la relación importante entre diabetes y los histoantígenos HLA-B8 y HLA-B15. La prevalencia de estos histoantígenos en América Latina es la siguiente: Ruiz y cols., en Argentina, la encuentran para el B8 en 21.7% y para B15

en un solo caso. Méndez y cols., en Cuba, encuentran asociación positiva para el HLA-B15 y B8, aunque no se dan porcentajes. Arguedas y Falcón, en Costa Rica, encuentran una prevalencia para el HLA-B8 de 14.3% y para el HLA-B15 3.5%. Mora y cols. en HLA-B8 en el 39.1% y HLA-B15 en el 6.15%, también en Costa Rica.

Los conocimientos actuales, sin embargo, muestran que el grupo importante de histoantígenos no es éste, sino el que pertenece al locus D y así se puede decir que los histoantígenos DRW3 y DRW4, son los más importantes en relación a la prevalencia de la diabetes I., y que la presencia del histoantígeno DRW2 tiene efecto protector en las poblaciones no caucásicas. Entre más joven se adquiera la enfermedad, es más prevalente el DRW3 y DRW4 y entre más tardía se adquiera la enfermedad es menor el DRW4 y DRW3.

Pudiera decirse desde este punto de vista, que existen dos tipos de diabetes tipo I, una ligada al DRW3 caracterizada por una distribución global en el mundo, sin diferencia entre sexos, con variaciones estacionales, anomalías autoinmunes y una gran cantidad de anticuerpos contra la insulina y la otra variedad ligada al DRW4, que ataca con predilección a sujetos nórdicos, más frecuentemente mujeres, en que la inmunidad es transitoria, no tiene variaciones estacionales y las complicaciones son más frecuentes.

No existe genética definida para la diabetes

*Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Costa Rica. Servicio de Medicina Interna, Hospital México, C.C.S.S.

y Nerup ha propuesto dos genes de susceptibilidad para ella. Existen dos formas de presentación en la diabetes I; una familiar y una esporádica. Los estudios de Pyke y Leslie en gemelos homocigotas, han mostrado que sólo el 50% tienen diabetes I, cuando el otro es diabético; por lo tanto plantean que la diabetes I no es hereditaria y que el medio ambiente es muy importante en su génesis.

Pudiera preguntarse entonces, cuál es la agresividad de ese medio ambiente para producir diabetes tipo I. En 1965, en la Universidad de Bruselas, Gerts mostró que los páncreas de los niños muertos de diabetes, tenían hialinización de los islotes e infiltrados de células plasmáticas y linfocitarias; a este fenómeno lo llamó "insulitis". Por otro lado, Gamble y cols., en Inglaterra, pudieron correlacionar la aparición de la diabetes I en los meses de noviembre a febrero, con la mayor prevalencia de enfermedades virales por virus Cosxakie 4.

Estudios posteriores hechos por el grupo de Onodera y Nodkins, mostraron en cepas de ratones, la susceptibilidad de éstas al virus de la encéfalo-miocarditis, capaces de producir diabetes, mientras que cepas de ratones resistentes a este virus, no desarrollaron la enfermedad cuando le fue aplicado los virus.

El cruzamiento de dichas cepas mostró en la progenie que algunos eran susceptibles al virus de la encéfalo-miocarditis y desarrollaron diabetes, mientras que otros no lo hacían.

Estudios posteriores han mostrado que los citomegalovirus, los virus Cosxakie, los virus de rubeola y de la varicela, han sido hallados en los islotes de niños muertos por estos virus.

La enfermedad viral produce dos tipos de evolución: 1) la evolución fatal como la que produce el virus de la encéfalo-miocarditis en el ratón como fue demostrado por Yoon y cols.; y la evolución crónica, que quizá sea la más importante, para explicar toda la evolución de la enfermedad.

Botazzo, Lendrum e Irvine, en Inglaterra, han demostrado en el momento del ataque que hay anticuerpos contra los islotes en el 85% de los pacientes, pero que a los dos años de la enfermedad la prevalencia es de apenas el 25%. Por tal motivo, los investigadores

piensan que la manera de ataque es a través de un fenómeno de autoinmunidad celular y no del tipo humoral.

Pero no fue sino hasta 1978, en que Yoon y cols. mostraron por vez primera en el ser humano, en un niño muerto de cetoacidosis, la presencia de virus cosxakie en los islotes; dicho virus fue reproducido en células y produjo cuadro de diabetes al ser inyectado a ratones susceptibles.

No parece existir hoy día duda que la diabetes I pueda ser inducida en el ser humano, por infecciones virales, cuando se es portador de ciertos histoantígenos.

Podría concluirse que los pacientes portadores de HLA-B8 y HLA-B15, de DRW3 y DRW4, son susceptibles a las enfermedades virales, sobre todo por el Cosxakie 4 y que éste es capaz de desencadenar una enfermedad autoinmune celular, produciendo un síndrome diabético.

DIABETES II

Podemos señalar que la diabetes I y la diabetes II, son dos enfermedades diferentes genéticamente. En la diabetes I el páncreas está alterado, mientras que es menor o no existe en la diabetes II; los anticuerpos anti-islotes se encuentran en la diabetes I al inicio de la enfermedad y no son frecuentes en la diabetes II. La relación entre el sistema HLA y la diabetes I, es común y no es frecuente en la diabetes II. En gemelos homocigotos las tasas de concordancia de las diabetes son diferentes, son del 50% para la diabetes I y del 100% para la diabetes II.

La presencia de un "flush" después de la toma de licor y de clorpropamida, es frecuente en la diabetes II y parece constituir un hecho determinado genéticamente. Esta reacción a la clorpropamida y alcohol (CPAF) es característica de la Diabetes II. La reacción se obtiene ingiriendo una tableta de 250 miligramos de clorpropamida seguida de la ingesta de 40 mililitros de alcohol (Sherry, whisky o champaña) a las 12 y 36 horas.

CPAF permite distinguir en la diabetes II dos subgrupos: a) los CPAF positivos, pacientes con parientes en primer grado con diabetes II, es la llamada forma familiar; y pacientes CPAF negativo, sin parientes en

primer grado con diabetes mellitus, que es la forma esporádica.

La absorción de alcohol y clorpropamida por gemelos homocigotos, tiene la misma consecuencia positiva o negativa para el CPAF; o sea, si uno es CPAF positivo, también lo es el otro; si el CPAF es negativo, el otro también lo será.

Los estudios de Pyke muestran que la transmisión del CPAF de padres a hijos es directo y ha sido observado en múltiples familias. Este hecho habla en favor de una transmisión autosómica dominante del CPAF.

Más aún, la diabetes Mason o Mody, es ejemplo de una diabetes no insulino-dependiente, donde la transmisión es autosómica dominante. Estudios de este grupo de diabéticos antes y después de los 30 años, recoge presencia del CPAF positivo. Pareciera entonces, que en la diabetes II familiar, la presencia de dos grupos de diferente edad de aparición de ésta, es meramente artificial; todos estos sujetos tienen la misma enfermedad, diabetes no insulino-dependiente, descubierta a edad variable, transmitida de un modo dominante y asociada al CPAF.

Otros estudios de Pyke demuestran que la retinopatía diabética es menos prevalente en estudios muy bien dirigidos y comparados y que cuando ésta existe, su evolución es menos severa que en los CPAF negativos; por lo tanto, ellos plantean que la retinopatía diabética en este grupo de enfermos, no sólo depende de trastornos metabólicos, sino de factores genéticos.

Es muy importante señalar la relación existente entre el CPAF y la hipersensibilidad a la encefalina. La encefalina es un polipéptido muy cercano a las endorfinas que hoy sabemos son neurotransmisores y cuya actividad es vecina a los opiáceos. Desde hace más de 100 años, Claude Bernard había demostrado que la inyección de morfina en el cuarto ventrículo, producía en el animal de experimentación hiperglicemia; más aún, el uso de bloqueadores de encefalina retrasa la aparición del CPAF, mientras que el fenómeno puede desencadenarse usándose análogos a la encefalina; ellos creen que las endorfinas pueden contribuir más que las catecoláminas a explicar la descompensación de la diabetes, por el stress y las emociones.

Por último, existen datos que permiten pensar que el CPAF precede a toda aparición

de la diabetes y que constituye un test excepcional en la búsqueda de la diabetes II.

CONCLUSIONES

1. La diabetes I y la diabetes II, son dos enfermedades diferentes genéticamente.
2. La diabetes I no es exclusivamente una enfermedad hereditaria, en su génesis, los factores del medio ambiente son importantes.
3. La diabetes I se considera con conducta heterogénea recubierta de múltiples entidades.
Diabetes precoces y tardías, familiares o esporádicas, con o sin retinopatía severa, responden a diferentes trazadores genéticos.
4. La diabetes II no puede considerarse una entidad homogénea, debe individualizarse una forma familiar asociada a un "flush", que aparece posterior a la ingesta de alcohol y clorpropamida, en que las dos características se transmiten en forma autosómica dominante, esta entidad individualizada por Pyke sería debida a una hipersensibilidad a la encefalina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alberti, K.; Hackody, T.; Turner, R. *Lancet* 2:515, 1973.
- 2.- Arguedas, C.; Falcón, E.: *Act. Méd. Cost.* 22: 251, 1979.
- 3.- Allannie, H.: *Genetique et Diabetes, 7^{eme} Symposium de Diabetologie*, pág.27, Mónaco, 1980.
- 4.- Coleman, T.; Gamble, D.; Taylor, K.: *Brit. Med. J.* 3:25, 1973.
- 5.- Cudwarth, A.; Woodrow, J.: *Brit. Med. J.* 3:133, 1975.
- 6.- Cudwarth, A.; Woodrow, J. *Diabetes* 24: 345, 1975.
- 7.- Croighead, J. *Human Path.* 10:267, 1979.
- 8.- Durruti, P.; García de los Ríos, M.; Vergara, M.; Vicente, M.: *Rev. Med. Chile* 105-879, 1977.
- 9.- Gamble, P.; Taylor, K. *Brit. Med. J.* 3: 631, 1969.

- 10.- Huisman, F.; Bozy, A. J. Lab. Med. 60: 302, 1962.
- 11.- Lendrum, R.; Warker, G.: Gamble, D. Lancet 1- 880, 1975.
- 12.- Irvine, W.; McCallum, C.; Ghay, R.: Diabetes 19: 138, 1977.
- 13.- Ludwig, H.; Schornchoner, G.; Mayr, W.: New Engl. J. Med. 294: 1066, 1976.
- 14.- Leslie, R.; Pyke, D.: Brit. Med. J. 2: 1519, 1978.
Pyke, D.; Leslie, R.: Brit. Med. J. 2: 1521, 1978.
Leslie, R.; Pyke, D.; Stubbs, W. Lancet 1: 341, 1979.
- 15.- Méndez, D.; Carvajal, F.; Díaz, J. 4o. Congreso Latinoamericano de Diabetes. Memorias, pág.43, 1980.
- 16.- Mora, E.; 4o. Congreso Latinoamericano de Diabetes. Memorias, pág.44, 1980.
- 17.- Nerup, J.; Platz, P.; Anderson, V. Lancet 2: 864, 1974.
- 18.- Ruiz, M.; Suárez, F.; Puchulu, F.; Moreno, J. 4o. Congreso Latinoamericano de Diabetes. Memorias, pág. 54, 1980.
- 19.- Vialettes, B.; Virus, antioimmune et diabetes insulino-dependant. 7^{eme} Symposium de Diabetologie. p.21. Mónaco, 1980.
- 20.- Yoon, J.; Austin, M.; Onedero, T.; Notkins, A. New Engl. J. Med. 300: 1173, 1979.