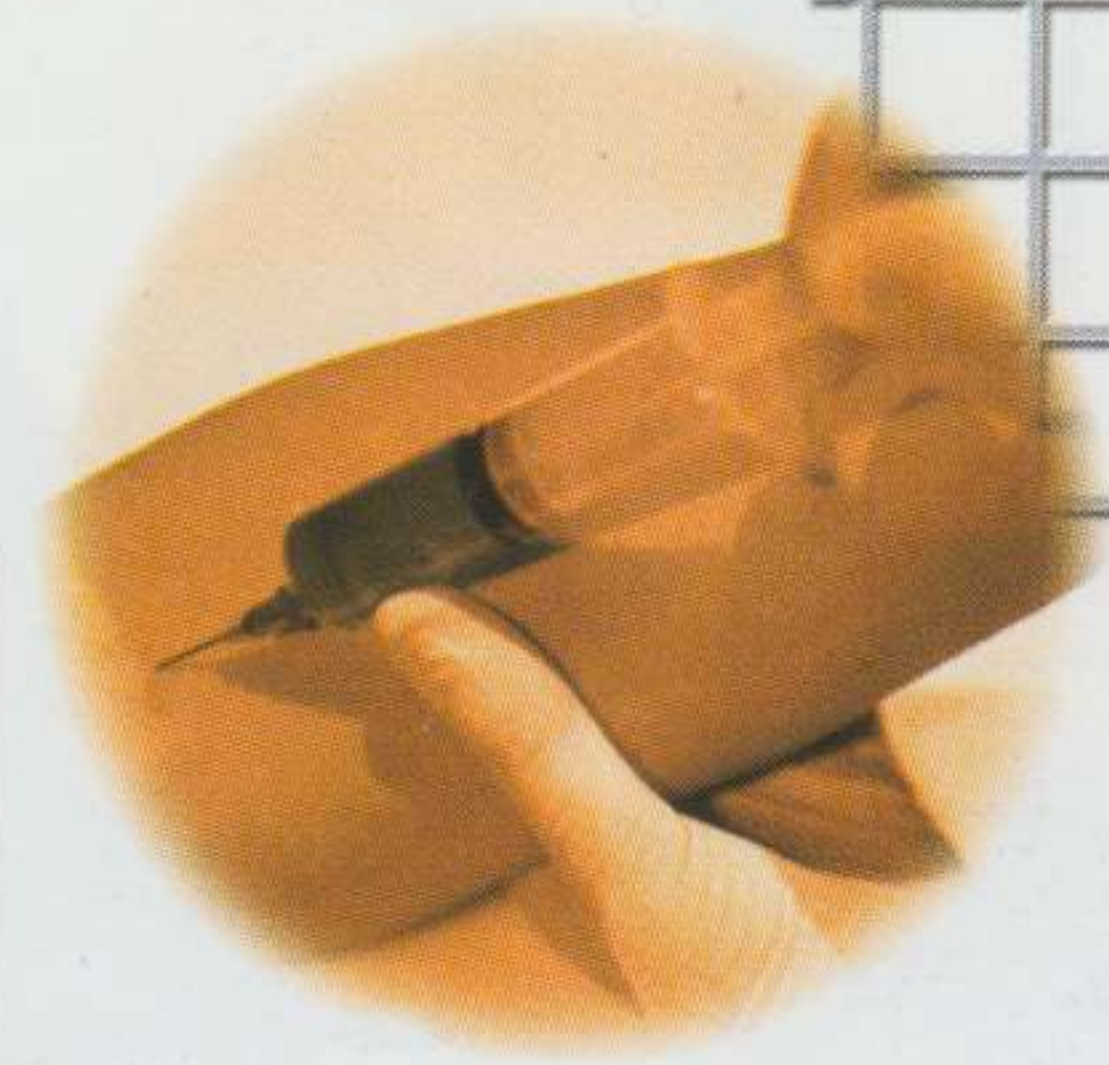


Principales causas de ingreso en pacientes que debutaron con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el servicio de medicina interna de un Hospital de segundo nivel, octubre-diciembre 2000.



Hugo Mendieta Zerón
Residente de Cuarto Año de Medicina Interna
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Torre de Especialidades. Sanatorio Toluca.

Resumen:

Introducción: Muchos pacientes debutan como diabéticos en momentos de estrés, específicamente cuando padecen una enfermedad aguda que precipita el descontrol metabólico.

Objetivo: Reportar las principales patologías que se asocian con el debut de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro".

Tipo de estudio: Descriptivo, prospectivo, longitudinal.

Metodología: Se llevó un registro de todos los pacientes que fueron atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", de aquellos con elevación de glucosa superior a 126 en ayuno al ingreso se tomaron dos muestras más con distancia en horas de 24 horas de cada una de ellas para corroborar que persistieran con más de 126 mg/dL en ayuno.

Resultados: De 630 pacientes atendidos en el período de tres meses se registraron 14 pacientes que en tres mediciones continuas reunieron criterios para ser considerados como diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, 12 mujeres y 2 hombres. Las principales enfermedades que se consideraron como motivo de ingreso fueron: evento vascular cerebral (5 casos), infección de vías respiratorias bajas (3), y estado hiperosmolar en 2. Además, los pacientes

tenían como enfermedades de base las siguientes: hipertensión arterial sistémica en 7 casos y cuadros de hemorragia de tubo digestivo alto en 3, entre otras.

Comentario: Los cuadros de estrés pueden precipitar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 por desequilibrio funcional de la célula beta. En la población que atiende el Hospital General "Dr. Darío Fernández" se encuentran más mujeres hospitalizadas que debutan con diabetes mellitus tipo 2 y la principal patología es el evento vascular cerebral. El entendimiento bioquímico de esta función puede aportar nuevos lineamientos para el diagnóstico oportuno de esta enfermedad y podría ofrecer nuevas alternativas de manejo.

Palabras clave:
Diabetes mellitus, diagnóstico.

Abstract:

Introduction: Many patients debut as diabetics with stress, specifically when they suffer an acute illness that precipitates the metabolic discontrol.

Objective: To report the main pathologies associated with the debut of type 2 diabetes mellitus in patients assisted in the service of internal medicine at the "Dr. Darío Fernández Fierro", General Hospital.

Type of the study: Descriptive, prospective, longitudinal.

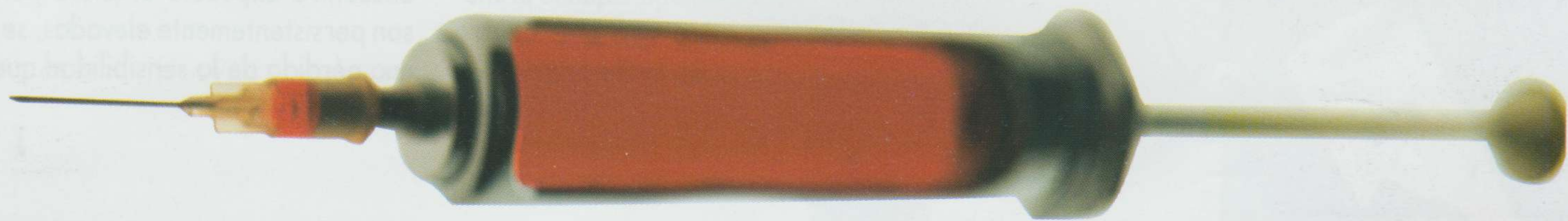
Methodology: It was made a registration of

all the patients that were assisted at the internal medicine service of the "Dr. Darío Fernández Fierro", General Hospital; of those with glucose elevation more than 126 mg/dL two more samples with a period of 24 hours between them were taken to corroborate if they persisted with more than 126 mg/dL of fasting glucose.

Results: Of 630 patients hospitalized in the period of three months we registered 14 patients with diagnosis criteria as type 2 diabetics, 12 women and 2 men. The main illnesses that were considered to be cause of the metabolic disturbance were: cerebral vascular event (5 cases), respiratory infection (3), and hiperosmolar state in 2. Also, the patients had the following illnesses: systemic arterial hypertension in 7 cases and gastrointestinal bleeding in 3, among others.

Comment: Stress can precipitate the appearance of type 2 diabetes mellitus because of disfunction of the beta cell. In the population that assists the "Dr. Darío Fernández Fierro" General Hospital, women debut more with type 2 diabetes mellitus than men and the main pathology is the cerebral vascular event. The biochemical understanding of the beta cell disfunction could contribute to settle new criteria for the opportune diagnosis of this illness and offer new alternatives for its treatment.

Key words:
Diabetes mellitus, diagnosis.



1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con prevalencia en ascenso en la población mexicana, constituyéndose en un serio problema de salud por todos los insumos que se invierten para su diagnóstico, tratamiento y manejo de complicaciones.

En las sociedades occidentales la prevalencia es del 1%. En los Estados Unidos es un problema de salud muy serio, afectando a más de 6 millones de personas y con una tasa de incidencia que se incrementa 6% por año (1), y constituyéndose como la tercera causa de muerte en los Estados Unidos (2).

En la República Mexicana la diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales diagnósticos que se manejan en la consulta externa y la principal causa de muerte en el sistema de hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se reporta una prevalencia del 8-9% en la población adulta mexicana que se incrementa con la edad; de acuerdo a la Encuesta de enfermedades crónicas, su prevalen-

cia mostró un incremento respecto a la edad hasta de 17.9% en sujetos entre 50 y 69 años, principalmente en población con bajo nivel socioeconómico (3).

La incidencia de complicaciones por la diabetes es catastrófica, siendo la principal causa de ceguera, falla renal, amputaciones no traumáticas y se asocia comúnmente con enfermedad cardiovascular (4, 5). En todos los sujetos afectados por la enfermedad se puede demostrar que existe menor secreción de insulina y una resistencia periférica a su acción. Es tema de debate si se trata de un trastorno genético o funcional y cuál de las dos circunstancias ocurre primero. Hay muchas evidencias de que el evento primario es la incapacidad de la célula beta para secretar una cantidad adecuada de insulina y se asume que la etiología es poligénica.

Las principales alteraciones en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 son: disminución de la capacidad de responder a estímulos secretores (6), cambios en los patrones de secreción pulsátil y oscilatorio de la insulina (7), modificaciones en la conversión de proinsulina a insulina (8) y disminución de la liberación de péptido amiloide de los islotes (9). Para que no se presente esta enfermedad debe haber integridad de las vías metabólicas independientes de la insulina (10).

Para discernir la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 se debe considerar tanto el grado de resistencia a la insulina como la función de la célula beta.

Algunos datos sugieren que la disfunción de la célula beta se manifiesta muchos años antes de que existan concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) se demostró que lo primero que ocurre es la declinación en

la función de la célula beta, manteniéndose en un principio una sensibilidad normal (11).

Existe una relación hiperbólica entre la sensibilidad y la resistencia a la insulina, lo cual explica que individuos resistentes a la insulina muestren respuestas muy acentuadas a la insulina mientras que, quienes son sensibles, exhiben una respuesta baja.

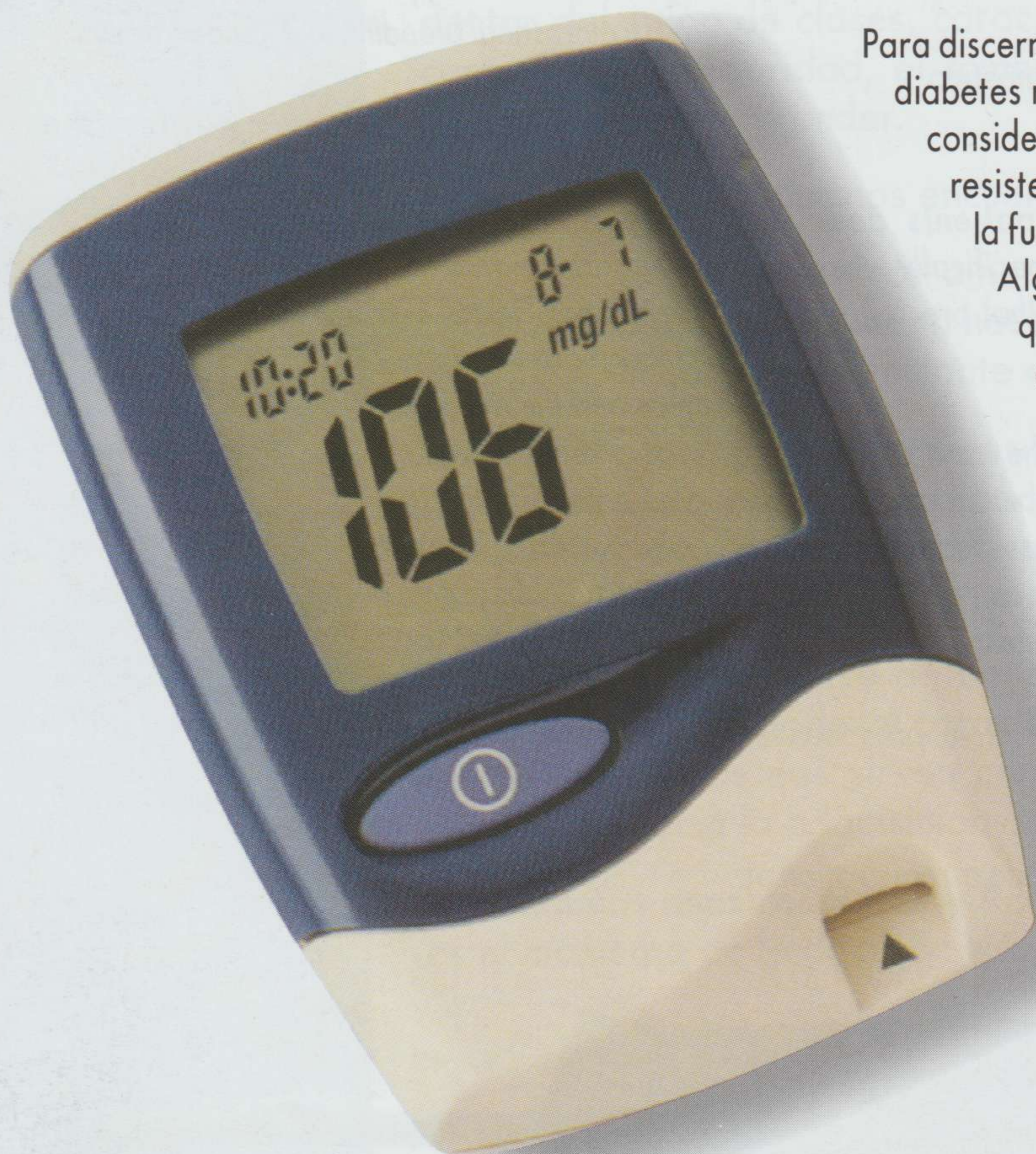
Algunos individuos con riesgo elevado para padecer diabetes mellitus tipo 2 son: aquellos que tengan familiares en primer grado con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional, mujeres con síndromes de ovarios poliquísticos y ancianos. En estos individuos existe un trastorno en la primera fase de secreción de la insulina y una relación entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina inferior al percentil 50 poblacional, aún cuando la prueba de tolerancia a la glucosa sea todavía normal (12, 13, 14). Aceptando entonces que para que exista hiperglucemia se requiere como primer evento la disfunción de la célula beta, la pregunta es si existe una causa genética responsable de esta alteración.

La respuesta biológica natural puede ser alterada por factores estresantes y presentarse un descontrol metabólico. Si existe reserva funcional adecuada una vez pasado el cuadro agudo de una enfermedad se pueden recobrar cifras normales de glucosa, pero cuando esta reserva es insuficiente, los pacientes pueden quedar ya con hiperglucemia persistente y reunir criterios para diabetes mellitus tipo 2.

Existen varios mecanismos que en conjunto o por separado pueden llevar a una falla de la célula beta:

a) alteración de la primera fase de liberación de insulina (dada por la secreción de los gránulos próximos a la membrana de la célula beta en los primeros dos a cinco minutos y con una duración máxima de 10 minutos). La segunda fase es la liberación de insulina a partir de los gránulos que tiene que ser movilizados hacia la membrana celular antes de secretar la insulina.

b) si bien la glucosa es el principal estimulante para la secreción de insulina, cuando las concentraciones de glucosa a la que se encuentra expuesto el islote pancreático son persistentemente elevadas, se produce una pérdida de la sensibilidad que ocasiona



na una menor secreción de insulina (glucotoxicidad), ya que disminuye la expresión del gen PDX-1 (responsable de la regulación de la duplicación de las células beta) y del gen que codifica la síntesis de insulina (15, 16). Este efecto se compensa a mediano plazo, ya que cuando la glucemia se mantiene de manera crónica por arriba de 325 mg/dL (18 mmol) se puede producir una diferenciación o neogénesis de nuevas células beta que suplen la falta de secreción de insulina. Sin embargo, cuando la secreción compensatoria de insulina disminuye la glucemia por debajo del límite señalado, aparecen las consecuencias negativas de esta neogénesis, ya que el aumento de la masa celular depende, al menos en parte, de la generación de niveles elevados de IGF-1 (insulin growing factor 1) y de hormona de crecimiento, que coadyuvan al envejecimiento acelerado que termina favoreciendo la apoptosis de las células beta (17).

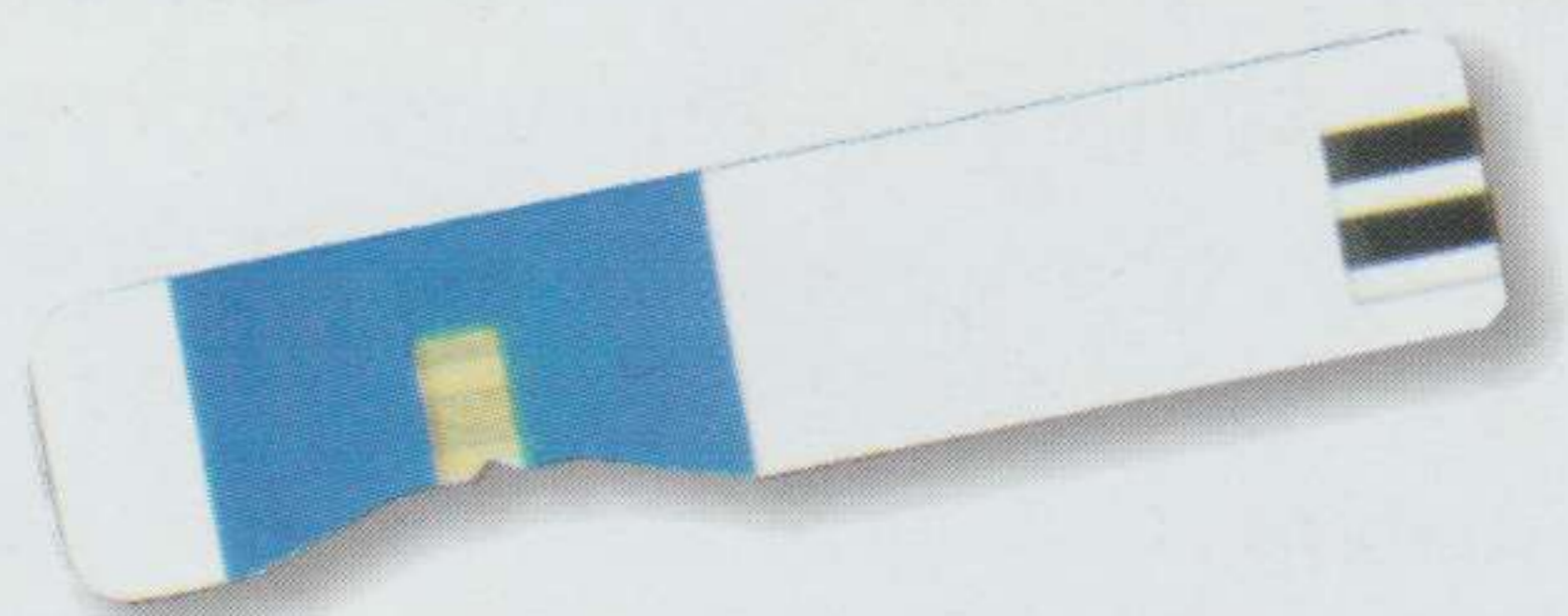
c) algunos han expuesto que el depósito de amiloide en un alto porcentaje de los pacientes es determinante en la disfunción secretora, ya que tiene efectos tóxicos sobre la célula beta e induce muerte celular.

d) la producción de insulina requiere que ésta sea liberada de la proteína precursora o proinsulina para formar el péptido C. Este proceso requiere la acción de dos endoproteasas, denominadas PC3 y PC2 (18). En los individuos con diabetes mellitus tipo 2, la eficiencia de este proceso es reducida, ya que la liberación de proinsulina se encuentra elevada (5-8%) hasta cinco años antes de la aparición de la diabetes (19).

2. Objetivo

Enlistar las principales patologías que se presentaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, en el servicio de medicina interna del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" durante el período de octubre a diciembre del año 2000.

Reportar los promedios de edad, peso, talla, índice de masa corporal y glucosa de ingreso, a las 24 y 48 hrs de hospitalización de los pacientes que hayan reunido criterios de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico.



3. Metodología

A todos los pacientes que ingresaron en este lapso se les midió el peso (kilogramos), talla (metros y centímetros), índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula $IMC = \text{Peso} / (\text{talla}^2)$.

De todos los pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" durante el período comprendido del 1º de octubre al 31 de diciembre del año 2000 se registraron los niveles séricos de glucosa. Invariablemente, a aquellos que tuvieron niveles superiores a 126 mg/dL se les tomaron nuevos niveles de glucosa a las 24 hrs y, de este nuevo grupo, a quienes permanecieron con cifras mayores a 126 mg/dL se les tomó una muestra a las 48 hrs.

De todos los pacientes se registró la causa que ameritó su hospitalización y por medio de interrogatorio se registraron los procesos comórbidos de que eran portadores.

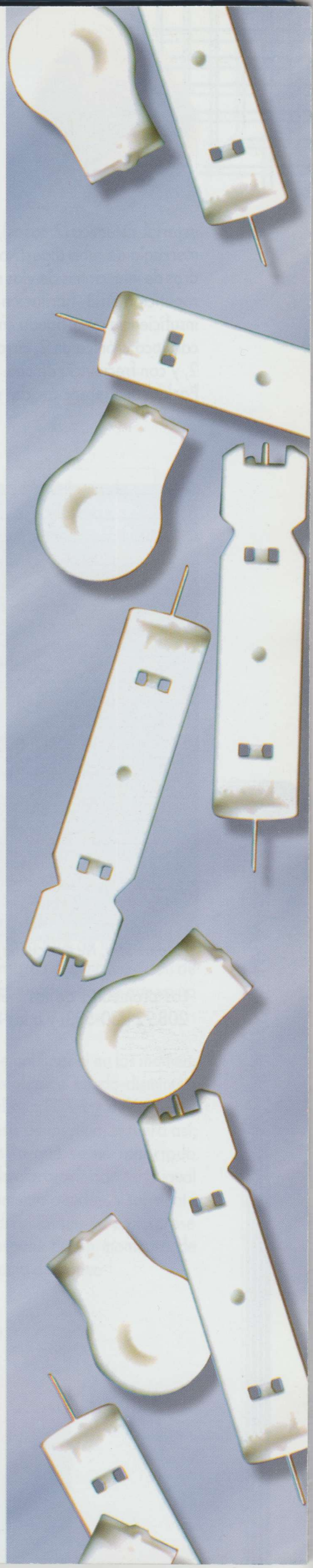
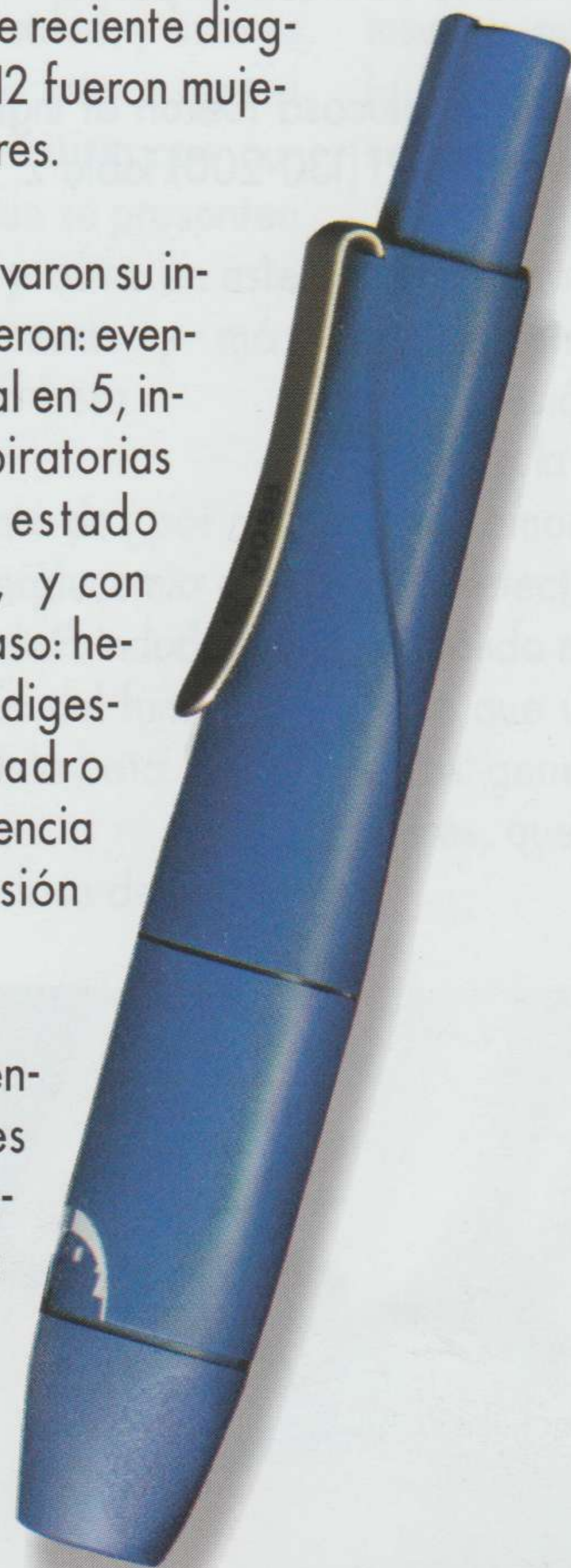
Para calcular los promedios de edad, peso, talla, índice de masa corporal, y niveles de glucosa de ingreso, a las 24 y 48 hrs de hospitalización se utilizó la hoja de cálculo excell del paquete windows 1998.

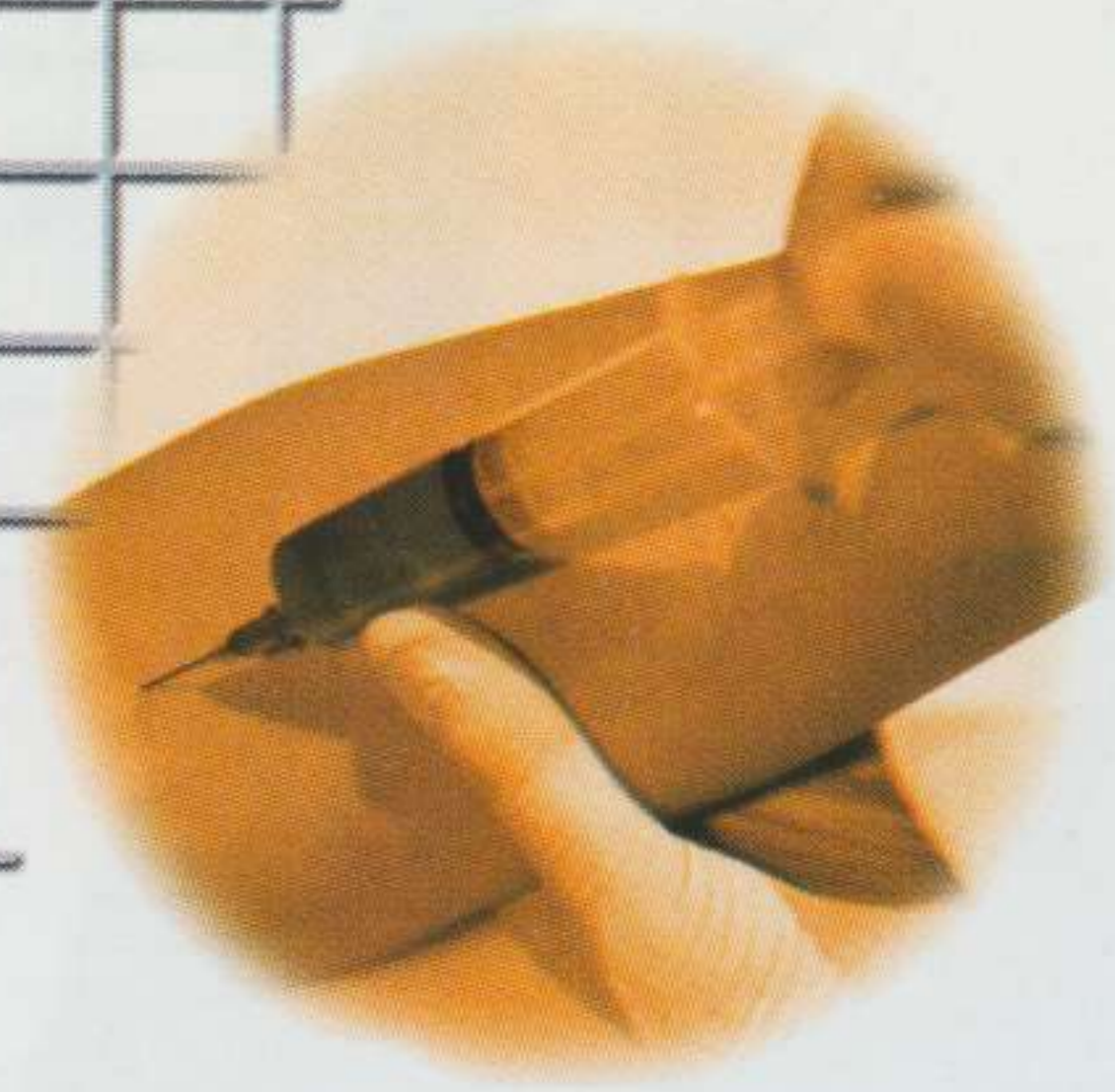
4. Resultados

De 630 pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro", en el período comprendido del 1º octubre al 31 de diciembre del año 2000, se corroboró en 14 de ellos criterios para ser diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico; de estos, 12 fueron mujeres y sólo 2 hombres.

Las causas que motivaron su ingreso al hospital fueron: evento vascular cerebral en 5, infección de vías respiratorias bajas en 3, estado hiperosmolar en 2, y con frecuencia de un caso: hemorragia de tubo digestivo alto, cuadro demencial, insuficiencia cardíaca, y supresión etílica.

Además, los pacientes eran portadores de las siguientes patologías: hipertensión





arterial sistémica (7 casos), historia de hemorragia de tubo digestivo alto en 3, cuadros de infecciones de vías respiratorias de repetición en 3, fibrilación auricular en 2, insuficiencia renal aguda en 2, insuficiencia cardíaca crónica en 2, cirrosis hepática en 2, y con frecuencia de uno: enfermedad de Parkinson, infección de vías urinarias,

esofagitis, escara sacra, y taquicardia supraventricular.

El promedio de edad fue de 73 años (45-80), de peso 66.35 (50-80), talla 1.61 (1.50-1.72), índice de masa corporal 25.47 (20.02-31.25). Tabla 1.

Considerando obesidad un IMC mayor o igual a 27 en las mujeres y mayor o igual a 28 en los hombres, se obtiene un porcentaje de obesidad de 21.42% en los casos totales que reunieron criterios para ser diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, y de 27.27% si se consideran únicamente las mujeres, ya que los tres casos con obesidad fueron mujeres y ningún hombre.

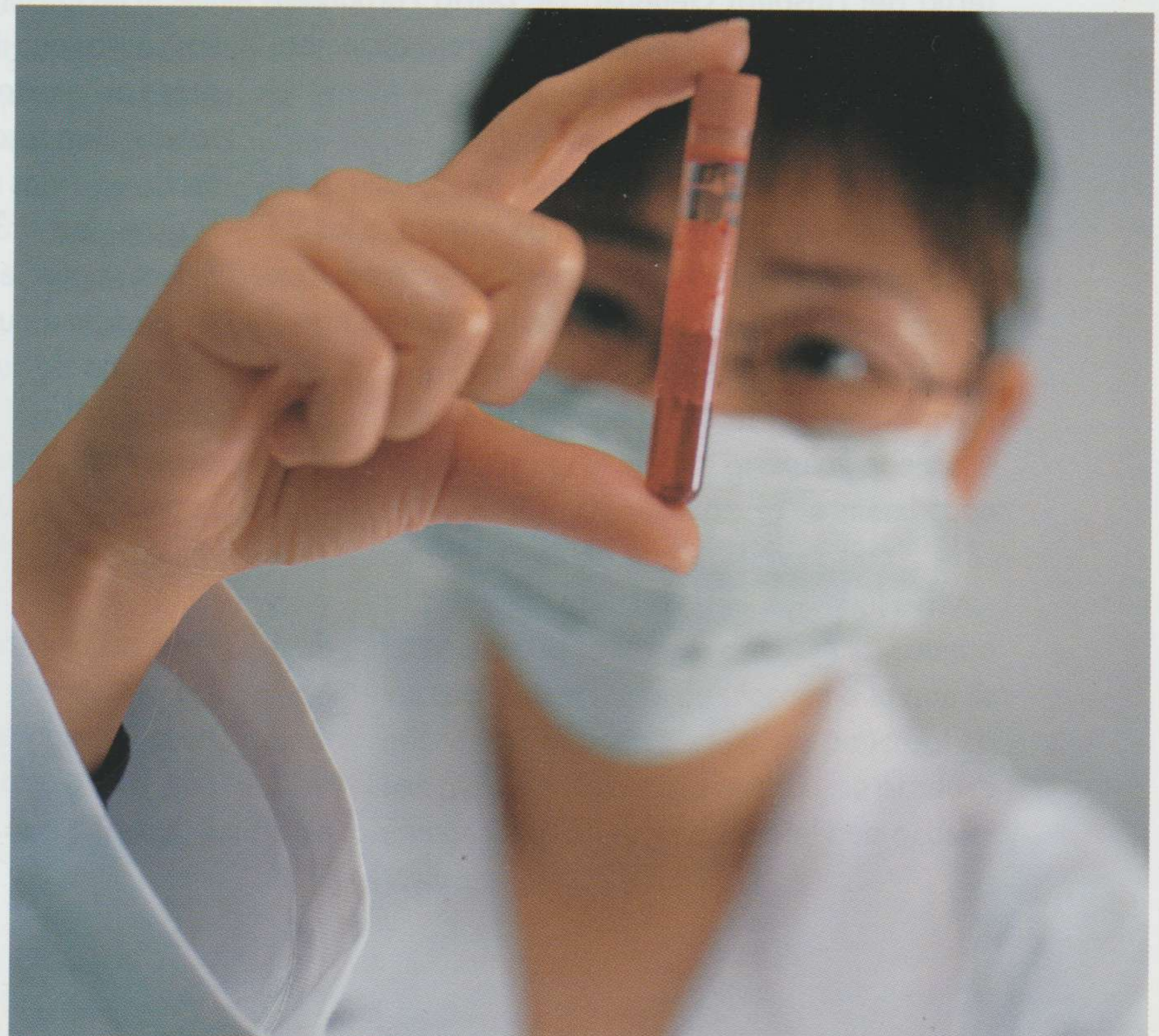
Caso	Género	Edad	Peso	Talla	IMC
1	F	79	50	1.5	22.22222222
2	F	73	65	1.68	23.03004535
3	F	79	60	1.6	23.4375
4	F	80	58	1.58	23.23345618
5	F	70	70	1.64	26.0261749
6	F	90	80	1.6	31.25
7	M	45	70	1.72	23.66143862
8	M	54	78	1.68	27.63605442
9	F	80	62	1.55	25.80645161
10	F	79	60	1.6	23.4375
11	F	67	50	1.58	20.02884153
12	F	70	70	1.58	28.04037814
13	F	80	80	1.6	31.25
14	F	76	76	1.66	27.58020032
	12 mujeres	73	66.3571429	1.61214286	25.47430452
	2 hombres				

TABLA No. 1

Somatometría de los pacientes

F: femenino, M: masculino, IMC: índice de masa corporal.

Los promedios de las mediciones de glucosa fueron al ingreso 219.5 (146-600), a las 24 horas 208.92 (130-583) y a las 48 horas 150.21 (130-200). Tabla 2.





Caso	Glicemia ingreso	Glicemia ayuno 1	Glicemia ayuno 2
1	155	155	155
2	147	216	148
3	158	145	128
4	135	138	130
5	135	151	146
6	146	200	180
7	158	155	146
8	288	139	130
9	166	177	144
10	167	583	146
11	180	130	134
12	600	350	200
13	138	136	140
14	500	250	176
Promedio	219.5	208.9285714	150.2142857

TABLA No. 2

Mediciones de glucosa

5. Análisis

En momentos de estrés existe liberación de catecolaminas, que ocasionan aumento de la producción de glucosa por glucogenólisis, disminución de la liberación de insulina, y a nivel de células blanco antagonizan la acción de esta hormona inhibiendo la adenilciclase y promoviendo la entrada de calcio a la célula (20). Todos estos efectos resultan en resistencia a insulina y en hiperinsulinemia. En un estudio de estrés físico y emocional se ha demostrado elevación de estradiol (21).

Se sabe que el defecto metabólico responsable de la resistencia a la insulina, en el humano obeso, es la alteración primaria de la sensibilidad del postreceptor del músculo esquelético debido a una disminución de la capacidad de almacenamiento de la glucosa; también se invoca que esta hiperinsulinemia se deba seguramente, en forma indirecta, a una respuesta de la célula beta a la hiperaminoacidemia que se encuentra en la obesidad. Sin embargo, en muchos pacientes de la tercera edad (mayores de 65 años), que es el grupo mayoritario que se atiende en el Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", y que podría ser similar en la mayoría de los hospitales generales del país por el incremento en el

promedio de vida nacional, no se corrobora que tengan obesidad, definida como un índice de masa corporal mayor a 27 para mujeres y mayor a 28 para hombres (22).

De nuestro estudio llama la atención que la mayoría de los casos fueron en pacientes mujeres. Esto podría deberse a distintos motivos, una de las explicaciones es quizás, que las mujeres de la tercera edad hacen más uso de los servicios de salud, y otra es que su promedio de vida es mayor que el de los hombres, lo que permitiría que aumente la probabilidad de que se presenten disfunciones orgánicas, tal y como en este caso sería el de páncreas y más específicamente de la célula beta.

Pero sigue latente la pregunta de ¿por qué queda un paciente con hiperglucemia después de un momento de estrés?. Indudablemente se rompe el equilibrio del funcionamiento bioquímico de la célula beta.

La alteración de la primera fase de libera-

ción de insulina con la prueba de carga de glucosa, nos explicaría un problema con los gránulos que están próximos a la membrana de la célula beta, sin embargo, teniendo en cuenta el aumento de proinsulina en los pacientes diabéticos, existe un problema en la formación de insulina y esto afectaría etapas previas a la acumulación de gránulos que contienen esta hormona, es decir, afectaría la segunda fase de liberación de insulina, que consiste en la movilización de los gránulos; e incluso puede ser que ya no se forme insulina.

Sería importante analizar si en los momentos de estrés fisiológico agudo disminuye la expresión del gen PDX-1 y del gen que codifica la síntesis de insulina; si fuera así, tendríamos que lo que se ha reportado como efecto de la glucotoxicidad sería igual de válido en momento agudos, y suficiente para que un individuo que ya no exprese estos genes después de un momento de estrés, quede como diabético.



6. Conclusiones

Es necesario conocer con precisión la génesis y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 para ofrecer nuevas alternativas de manejo. La disfunción de la célula beta puede ser el evento primario en el proceso de la diabetes, y como no se ha podido demostrar una lesión patológica adquirida en el páncreas de estos pacientes, se supone que hay una alteración genética.

En relación a esto, si se comprendiera exactamente la falla de secreción de insulina en momentos de estrés, que precipitan al descontrol metabólico, se podrían ofrecer alternativas de manejo más específicas.

La secreción de insulina puede disminuir por la "fatiga" funcional de la célula beta ante el aumento de las demandas ocasionadas por la resistencia a la insulina, lo cual implicaría que hay una alteración genética pri-

maria que limita la capacidad en la velocidad de síntesis de insulina (18).

De acuerdo con la documentación con la que se cuenta hasta el momento, es de suponer que en pacientes que quedan con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 después de un cuadro importante de estrés fisiológico, se encuentra inhibida la expresión de PDX-1 y del gen que codifica la síntesis de insulina.

Referencias:

1. National Commission on Diabetes. Report of the National Commission on Diabetes to the Congress of the United States. Washington, DC: Department of Health, Education and Welfare; 1975.
2. Minority Health, USDHHS. *Obes Health 1993*; p. 1.
3. Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. México: Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; 1993. p. 8-15.
4. Posadas RC, Yamaoto KL, Lerman GI, Lamora GJ, Fajardo GA, Velázquez L. The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factors in Mexico City. *Diabetes Care* 1994;12:1441.
5. Rull JA, Ríos JM, Gómez Pérez FJ, Olaiz G, Tapia R, Sepúlveda J. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. In: Scwarz CJ, Born GVR, editors. *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London: Current Science; 1993. p. 64.
6. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222-229.
7. Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318:1225-1230.
8. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Relationship of proinsulin and insulin with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease in Japanese American men: Impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1399-1406.
9. Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, et al. Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes* 1998;47:640-645.
10. Calzada de León R, de la Luz Ruiz RM, Altamirano BN. Etiología de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría. Evidencia a favor de la falla primaria de la célula beta. *Acta Pediatr Méx* 2002;23(3):154-159.
11. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies, (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
12. Kahn SE. Regulation of beta cell function in vivo: From health to disease. *Diabetes Rev* 1996;4:372-389.
13. Elbein SC, Wegner K, Kahn SE. Reduced beta cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes Care* 2000;23:221-227.
14. Dunaif A, Finegood DT. Beta cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-947.
15. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;13:415-431.
16. Sharma A, Zangen DH, Reitz P, et al. The homeodomain protein IDX-1 increases after an early burst of proliferation during pancreatic regeneration. *Diabetes* 1999;48:507-513.
17. Rhodes CJ. IGF-I and GH post-receptor signalling mechanism for pancreatic beta-cell replication. *J Mol Endocrinol* 2000;24:303-311.
18. Skelly RH, Schupp GT, Ishihara H, Oka Y, Rhodes CJ. Glucose-regulated translational control of proinsulin biosynthesis with that of the proinsulin endopeptidases PC2 and PC3 in the insulin-producing MIN6 cell line. *Diabetes* 1996;45:37-43.
19. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725-1732.
20. Waldhauser WK, Bratusch-Marrain P. Factors regulating the disposal of an oral glucose load in normal; diabetic and obese subjects. *Diabetes/Metabolism Rev* 1987;3(1):79-100.
21. Cortés GV, Sojo AI, Uriarte RA. Respuesta estrogénica anabólica del varón ante el estrés físico-emocional. *Rev Med IMSS (Mex)* 1997;35(1):7-11.
22. Corona Muñoz I, Camacho Hernández R, Escobedo de la Peña J. Obesidad, distribución central de la grasa corporal y cardiopatía isquémica en población mexicana. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:143-150.

