

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

## Patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente.

### Revisión bibliográfica

Dr. Manuel Ucea Puig, Dr. Jacinto Lang Prieto

Licea Puig, M.; J. Lang Prieto: *Patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Revisión bibliográfica.*

Al igual que la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), los estudios patogénicos de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) han demostrado lo heterogéneo del síndrome. Se ha comprobado que la mayoría de los DMNID son obesos, aunque también los hay no obesos y con una base genética. En los DMNID obesos, se ha descrito sensibilidad disminuida del mecanismo glucorreceptor, grados variables de secreción de insulina, lo que incluye la hiperinsulinemia-resistencia insulínica. En los DMNID no obesos, se ha postulado que en el fracaso del glucorreceptor de la célula beta desempeñe algún papel la prostaglandina E. Es planteado también que en la DMNID, el eje entero- insular, *glucose-dependent-insulinotropic polypeptide* (GIP) influye en la insulino secreción. Las consideraciones antes realizadas, evidencian la heterogeneidad de la diabetes y, por ende, lo variable e individual de su tratamiento.

#### INTRODUCCION

La diabetes mellitus no insulino dependiente, se caracteriza por su inicio habitualmente después de los 40 años de edad, aunque no es excepcional observarla en sujetos jóvenes.

No presenta tendencia a la cetosis, ni se demuestran en ella anticuerpos contra los islotes pancreáticos. Se asocia con frecuencia a obesidad y con estados de insulino resistencia. No necesita insulina para su control, el que se logra con dieta, hipoglicemiantes orales o ambos procedimientos.<sup>1-5</sup>

Al igual que la diabetes mellitus insulino dependiente, constituye un síndrome heterogéneo. En el presente trabajo nos prononemos revisar los conceptos actuales sobre su patogenia.

#### HETEROGENEIDAD GENETICA DE LA DMNID

En contraste con la DMID, en la DMNID o tipo II no existe infiltrado inflamatorio de los islotes pancreáticos ni anticuerpos antiislotes circulantes.

Tampoco se ha hallado relación con el sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA) ni con virus o tendencia de aparición estacional. Evidentemente, los elementos antes mencionados separan, dentro de la gran diversidad de factores causales, a la DMNID de la DMID por tener los factores virales y autoinmunes gran relevancia en esta última.<sup>9</sup>

Los factores genéticos parecen tener un mayor peso en la DMNID, como ha sido demostrado en estudios efectuados en gemelos monocigóticos que evidenciaron gran concordancia de DMNID cuando uno de los hermanos era diabético (93 %) y menor cuando se trataba de DMID.<sup>7</sup> Estos resultados sugieren que los cambios ambientales quizás no modifiquen de forma apreciable la frecuencia de DMNID, pero sí pudieran influir en su curso clínico y en el comienzo del síndrome diabético.<sup>2</sup>

Una muestra de la heterogeneidad de la diabetes, lo constituye el hecho de haberse invocado casi todos los factores genéticos para interpretar su herencia como son: autosómica dominante y recesiva, gen de penetrancia variable, gen ligado al sexo y herencia poligénica o multifactorial.<sup>1,8</sup>

Otra prueba de la influencia de la herencia en la causa de la DMNID, lo constituye la aparición de un tipo de diabetes en sujetos jóvenes con las características del tipo adulto, conocida como MODY (*Maturity-onset- diabetes of the young*).<sup>9</sup>

Fue señalada por *Fajans y Conn*,<sup>10</sup> en 1964. Se transmite por herencia autosómica dominante y con pocas complicaciones microangiopáticas. También se le ha llamado síndrome de Tattersal-Mason, en honor a su descriptor y a la primera familia publicada.<sup>9</sup> Investigaciones recientes no han hallado relación del sistema HLA con la diabetes tipo MODY (tabla 1).

Tabla 1. *Diabetes mellitus tipo MODY9*

1. DMNID de la madurez que aparece en niños, adolescentes y adultos jóvenes
2. Carácter hereditario:
  - Transmisión vertical de la DM entre generaciones en el 46% de los familiares
  - En el 85% de los pacientes, uno de los padres era diabético
  - La mitad, aproximadamente, de los gemelos, son diabéticos
3. Es heterogénea en cuanto a su evolución, en unos es estacionaria y en otros es progresiva. La obesidad parece ser un factor agravante

Han sido estudiadas familias con diabetes tipo MODY, en las que de 90 diabéticos 80 tenían prueba clorpropamida-alcohol positiva y sólo 2 de los 36 no diabéticos la tenían positiva."

Resultados similares informa *Fajans*,<sup>12</sup> en el estudio de 3 generaciones de 3 familias con diabetes tipo MODY, en las que de 19 diabéticos 11 tenían la prueba clorpropamida-alcohol positiva, y concluye que la diabetes tipo MODY es un desorden heterogéneo y que la prueba antes mencionada puede servir como un marcador genético.

*Pyke y Leslie*,<sup>11</sup> al estudiar una muestra de la población general, informan que los no enrojecedores constituyen el 90 % y calculan en el 5 % la prevalencia del gen para la prueba clorpropamida-alcohol positiva en la población general. *Kübering y otros*<sup>13</sup> no encontraron diferencias entre los DMNID y los controles, y consideran que la prueba no es específica ni de valor en la DMNID.

Se atribuye a los opiáceos endógenos, y especialmente a las encefalinas, un papel mediador en la producción del rubor facial en la prueba clorpropamida-alcohol, basado en el bloqueo de la reacción por la administración de antagonistas opiáceos específicos como el nalaxone, y en su reproducción con análogos de encefalinas como el DAME (D-Alá<sup>2</sup> Me Phe<sup>4</sup> (O)-O).<sup>14,15</sup>

Se ha comprobado, además, que los opiáceos afectan el metabolismo de los carbohidratos y la insulinos secreción.<sup>15</sup> Es por ello que los opiáceos endógenos han sido considerados por algunos autores como la causa de algún tipo de DMNID.<sup>16,17</sup>

Mote,<sup>18</sup> en 52 DMNID encontró positiva la prueba clorpropamida-alcohol en sólo el 19,2 % y no comprobó diferencias significativas al comparar los resultados de 61 DMID en que fue positiva en el 24,5%; él concluye que parece ser que esta prueba no es útil como marcador genético para un tipo específico de diabetes.

#### HETEROGENEIDAD FISIOPATOLOGICA DE LA DMNID

Una muestra de la gran heterogeneidad de la DMNID, lo representan la multiplicidad de factores patogénicos capaces de explicar el trastorno inicial o primario, sin embargo estos trastornos clínicos y metabólicos se suelen agrupar bajo la misma denominación.

Los sitios donde podría asentar inicialmente la lesión primaria serían:

1. Reacción secretoria insulínica anormal de las células beta ante el estímulo de la glucosa.
2. En la respuesta alterada del tejido diana —hígado, músculo, tejido adiposo— a la insulina.<sup>6</sup>

#### *Insulino secreción deteriorada por defecto primario de la célula beta*

Potencialmente, el defecto de la célula beta de responder al estímulo glucosado con una secreción de insulina adecuada, puede deberse a diferentes anomalías funcionales, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. *Deterioro de la insulinos secreción por defecto primario de la célula beta*

1. Limitación de la duplicación de las células beta
2. Anomalías de la biosíntesis y almacenamiento de la insulina
  - a) Hiperproinsulinemia familiar de carácter autosómico dominante\*
  - b) Mutación en la región de la unión de la insulina a su receptor (con producción de insulina anormal)
3. Defecto de los glucorreceptores en la membrana de la célula beta
4. Defecto del sistema adenilciclasa
5. Trastornos del flujo de calcio en las células beta
6. Trastornos del sistema microtabular microfilamentoso

\* No causa diabetes.

En los sujetos con DMNID, la insulinemia basal también es heterogénea; puede estar normal, disminuida o aumentada.<sup>9</sup>

Cuando la Insulinemia baáal es normal o aumentada, la respuesta Insillínica a la administración oral o intravenosa de glucosa, en pacientes con DMNID con hiperglicemia, en ayunas, está característicamente disminuida, lo que ha hecho pensar que otros factores, además de la insulinose- creción defectuosa, contribuyen a la hiperglicemia.

Sin embargo, la reactividad de las células beta a otros estímulos —arginina, glucagón, tolbutamida isuprel— podría ser normal.<sup>19</sup> Estas observaciones permiten clasificar pacientes con DMNID —en particular los no obesos— en:

- a) Insensibles a la glucosa, pero no a otros estímulos insulino liberadores.
- b) Que no reconocen a la glucosa ni a otros estímulos y responden a todos con muy baja liberación de insulina.
- c) No obesos hiperinsulinémicos<sup>20</sup> (tabla 3).

Tabla 3. Característica de la reactividad de las células beta pancreáticas en la DMNID de los no obesos

1. Sensibilidad disminuida para reconocer la glucosa como estímulo insulino liberador
2. No responden a la glucosa, pero sí a otros estímulos insulino liberadores (secretina, arginina)
3. Respuesta insulino liberadora muy baja a la glucosa u otros estímulos
4. Con hiperinsulinemia-resistencia-insulinica

En relación con los trastornos de los glucorreceptores, puede deberse a la incapacidad de éstos de reconocer la glucosa y a alteraciones en el metabolismo de la glucosa o ambos mecanismos.<sup>21</sup>

Se ha mencionado que la prostaglandina E (PGE), pudiera desempeñar un papel en el proceso del glucorreceptor. *Robertson y otros*,<sup>22</sup> informaron que en el hombre la PGE inhibe la respuesta insulínica a la glucosa, pero no a la arginina, y sugiere que en el fracaso del glucorreceptor de la célula beta en la DMNID pudiera influir alguna sustancia, posiblemente pancreática, PGE, somatostatina o catecolamina.

Por otra parte, las drogas que aumentan la liberación de insulina (tolbutamida, salicilatos y fentolamina), tienen en común la capacidad de interferir la síntesis de PGE.

*Cerasí y otros*<sup>23</sup> plantean que una alteración en la respuesta insulínica inicial, es la lesión más precoz detectable en los sujetos con tolerancia a la glucosa alterada, lo que explicaría la hiperglicemia. Esta última condiciona un estímulo persistente sobre las células beta, responsables de los niveles normales o elevados de insulinemia durante la última fase de la prueba de tolerancia a la glucosa; concluyen que estos pacientes son capaces de producir Insulina, pero no con la rapidez y cuantía observada en sujetos normales.

Efendic y otros, tomando en consideración el efecto estimulador inicial y el potencializador de la glucosa, señalan que en la DMNID, en primer lugar disminuye la liberación de insulina-glucosa-inducida, pero la segunda fase de potenciación de la insulinosecreción por la glucosa es normal.

Posterior a la disminución de la liberación de insulina-glucosa- inducida, fracasa el efecto potencializador de la glucosa. En una tercera fase aparecería una resistencia a la insulina.

*De Fronzo y otros*<sup>25</sup> consideran que en la historia natural de la diabetes, aparece resistencia a la insulina, aun en pacientes no obesos.

En un estudio realizado por *Fajans*<sup>26</sup> en 125 controles y 68 DMNID no obesos, constató en un grupo de ellos cifras de insulinemia más bajas que los controles y otros con respuesta insulínica elevada. Al ser seguidos prospectivamente durante 13,5 años, comprobó que los pacientes con DMNID no obesos que progresaron hasta requerir insulina, fueron los que tuvieron respuesta insulínica tardía y con insulinemia inferior a los controles, a diferencia de aquéllos con respuesta insulínica superior, que no requirieron insulina como tratamiento.

#### *Eje enteroinsular en la DMNID*

Ha sido señalado que los niveles de insulina plasmática son mayores cuando el estímulo de glucosa es por vía oral, al compararlo con la vía endovenosa, lo que ha hecho sugerir que en el tubo digestivo, durante la absorción de la glucosa se libere algún factor que actúe asociado con los niveles elevados de glicemia y libere insulina de las células beta pancreáticas.<sup>27</sup> *Brown y Pederson*<sup>28</sup> lograron aislar un polipéptido de 43 aminoácidos, que era capaz de producir en el hombre estimulación de la secreción intestinal, de insulina y de glucagón, así como inhibición de la secreción y motilidad gástrica. Administrado al humano este polipéptido denominado GIP, en dosis fisiológicas, ha demostrado que sólo es capaz de aumentar la liberación de insulina en presencia de hiperglicemia.<sup>29</sup> También se ha constatado que el GIP es capaz de estimular tanto la fase inicial de rápida liberación de insulina como la segunda fase prolongada.<sup>29</sup>

#### *Insulinorresistencia en la DMNID*

Hasta hace poco, la insulinodeficiencia era considerada el factor patogénico principal en el trastorno hidrocarbonado de la DMNID. En las últimas décadas, como señalamos anteriormente, se ha evidenciado que la DMNID es un trastorno heterogéneo caracterizado por múltiples defectos, no sólo al nivel de células beta del páncreas, sino también en los tejidos diana (hígado, músculos, adipocitos). Con técnicas de diagnóstico más desarrolladas, parece que la sensibilidad hística defectuosa a la insulina es más común en la DMNID, sobre todo en el sujeto obeso, que la disfunción de las células beta. *De Fronzo*<sup>30</sup> cita que *Himsuworth* fue el primero en señalar, en 1942, la insulinorresistencia en la DMNID.

#### *Insulinorresistencia en el hígado*

En el tejido hepático, la sensibilidad alterada a la acción insulínica pudiera provocar 2 trastornos específicos: falta de supresión insulínica de la producción de glucosa, que por tanto resulta inadecuadamente alta, y deficiente captación hepática de glucosa.<sup>30,31</sup>

### *Producción anormal de glucosa hepática*

Normalmente, la producción endógena de glucosa hepática es inhibida en el 90-95 % por la insulina. En la DMNID, incluso los ritmos normales de producción hepática de glucosa, son inapropiadamente altos para las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina. De hecho, la hiperglicemia, incluso en presencia de hipoinsulinemia, es capaz de inhibir dicha producción en el hombre normal.

En el hígado diabético, se produce glucosa a un ritmo normal o ligeramente aumentado a pesar de la hiperglicemia y de los niveles de insulinemia normales o aumentados, o sea, sería una superproducción relativa, no absoluta, de glucosa.<sup>32</sup>

### *Inadecuada captación hepática de glucosa*

El hígado es el principal captador de la glucosa ingerida (60 %). El resto se distribuye en el cerebro (25%) y los tejidos periféricos (15%). En sujetos normales, la hiperglicemia e insulinemia elevada mejoran la captación hepática de glucosa, aunque se ha demostrado que la administración oral de glucosa, es más eficaz que la glucosa intravenosa. Esto se debe a la presencia de factores hormonales gastrointestinales y a la circulación enterohepática posprandial. En pacientes con DMNID, después de la ingestión de glucosa se elevan la glicemia e insulinemia, por lo que el defecto en la captación de glucosa por el hígado no se debe a un mal transporte de la misma ni a un déficit de insulina.<sup>33</sup> De Fronzo y otros<sup>34</sup> sugieren el déficit de un factor gastrointestinal, que es el que modula la incorporación de glucosa hepática insulinoinducida. También puede suponerse una resistencia primaria del hígado diabético a la insulina.

### *Insulinorresistencia de los tejidos periféricos*

Además del hígado, la insulinorresistencia en los pacientes con DMNID es compartida por el músculo y el tejido adiposo, lo que provoca una captación periférica de glucosa inadecuada, que dificulta el aclaramiento de la glucosa circulante y, por tanto, provoca hiperglicemia. Este mecanismo es de singular importancia en los sujetos no obesos con DMNID.<sup>30,31</sup>

Al nivel celular, tanto en el hígado como en los tejidos periféricos, los mecanismos de insulinorresistencia son similares. La concentración plasmática de insulina, es responsable de la regulación de sus propios receptores en una relación inversamente proporcional, por interiorización de dichos receptores en un fenómeno conocido como *down regulation*. En un

estudio realizado por *Olefsky*, el número de receptores insulínicos en monocitos de pacientes con DMNID estaba disminuido en el 30 % con respecto a sujetos no diabéticos, como resultado de la disminución de la capacidad total de unión de la insulina sin alteración de la afinidad de dicha unión.

La disminución del número de receptores, tiene como consecuencia funcional una desviación a la derecha de la curva dosis-respuesta de glucosa disponible, de lo que resulta una respuesta disminuida a dosis submasivas de insulina, sin alterarse la respuesta máxima.

Otros estudios de *Olcfsky y Reaven*,<sup>36</sup> señalan que defectos posreceptores a la acción insulínica podrían contribuir también a la insuli- norresistencia. Como tal sé incluyen una serie de sucesos intracelulares defectuosos, como el transporte de glucosa dentro de las células y la estimulación de diversas vías enzimáticas. Posteriormente, al discutir la DMNID en el sujeto obeso detallaremos estos defectos posreceptores. De todo lo anteriormente expuesto, se deducen una serie de conclusiones que se resumen en la tabla 4. Basado en estas conclusiones, *De Fronzo y otros*<sup>30</sup> plantean una hipótesis de la secuencia de acontecimientos en la patogénesis de la DMNID, teniendo en cuenta que la misma es un desorden heterogéneo de, por lo menos, 3 alteraciones metabólicas básicas:

1. Un defecto primario de las células beta.
2. Un defecto hepático.
3. Un defecto celular periférico (tablas 4 y 5).

Tabla 4. *Insulinorresistencia y diabetes no insulinodependiente*

1. Los niveles de insulinemia en ayunas son normales o aumentados
2. La respuesta insulínica a la glucosa es deficiente en la mayoría de los pacientes DMNID, principalmente si la glicemia en ayunas es mayor de 160 mg/dl, aunque hay excepciones
3. La insulinorresistencia casi siempre acompaña al estado diabético
4. La insulinorresistencia abarca el hígado y los tejidos periféricos
5. Existen defectos de receptor y posreceptor que contribuyen a la insulinorresistencia
6. La captación hepática de glucosa tras su ingestión, es deficiente en los pacientes diabéticos

En el caso de un defecto primitivo de las células beta, la respuesta insulínica a la glucosa en la mayoría de los pacientes es ligeramente inadecuada o demorada, con un aumento excesivo y prolongado de la glicemia, lo que determina un estímulo permanente de la insulinosекреción, que permite eventualmente el retorno de la glicemia a la normalidad. La hiperinsulinemia basal persistente, producirá una reducción de la unión hormona-receptor con el consiguiente desarrollo de una insulinorresistencia. Finalmente, este defecto inicial provoca un trastorno en la captación, producción hepática de glucosa, o ambos, así como un defecto posreceptor en los tejidos periféricos, lo que acentuará aún más la insulinorresistencia.

En el caso de que el defecto inicial sea una deficiente captación hepática de glucosa, y que excesivas cantidades de la misma escapen a la circulación general, determinará una hiperglicemia posprandial. Al seguir la misma vía patogénica que la antes señalada, la hiperglicemia persistente podría ser un continuo estímulo a las células beta a lo largo del día, con la consiguiente hiperinsulinemia, la que por un efecto de down regulation provocaría insulinorresistencia. Por tanto, se puede aceptar que si un daño hepático inicial es lo bastante severo, podría causar una disminución de la respuesta insulínica total por agotamiento de las células beta.

Tabla 5. Patogénesis de la insulinoresistencia en pacientes con DMNID

1. Defecto celular periférico (receptor o posreceptor)	Captación de glucosa por las células (músculo y tejido adiposo)	Prolongada hiperglicemia	Agotamiento de las células beta
2. Defecto hepático	Captación hepática de glucosa	Prolongada hiperglicemia	
3. Defecto de la célula beta	Insulinosecreción reducida por glucosa	Prolongada hiperglicemia	
		Hiperinsulinemia basal sostenida, Unión H-R	pero
			Respuesta total de insulina a la glucosa
			Metabolismo de la glucosa mediado por posreceptor
			Insulinoresistencia

Fuente: De Fronzo et al. Am J Med 74: 52, 1983.

La última secuencia de acontecimientos tendría como primer trastorno el defecto celular periférico (receptor o posreceptor). La hiperglicemia resultante estimularía la insulinos secreción y la hiperinsulinemia provocaría insulinoresistencia.

#### DMNID Y OBESIDAD

Existen múltiples evidencias que interrelacionan estos 2 procesos patológicos.<sup>20</sup>

El 80 % de los enfermos con DMNID, tienen sobrepeso corporal, y los obesos tienen mayores probabilidades de padecer diabetes que los no obesos. Esta asociación es evidente que ocurre en ambos sentidos.

Los obesos, ya sea por aumento de tamaño del adipocito o aumento del flujo sanguíneo portal, presentan hiperinsulinemia. Los obesos infantiles son menos hiperinsulinémicos que aquéllos en los que la obesidad aparece en la edad adulta.

Esta hiperinsulinemia del enfermo obeso, es debida a insulinoresistencia y, de hecho, el estado clínico más frecuente de insulinoresistencia es la obesidad. Primero se produciría una disminución de los receptores de insulina y al avanzar este proceso en severidad, se desarrollaría un defecto posreceptor.

Al disminuir de peso, los pacientes con ambos defectos pierden primero el defecto posreceptor antes que el número de receptores se normalice.

*Barr y otros*<sup>37</sup> señalan que la hiperfagia es el evento detonador de la insulinoresistencia del obeso, otros autores<sup>38</sup> han demostrado que las lesiones del núcleo ventromedial hipotalámico, determina el desarrollo de obesidad causante de hiperinsulinismo, aunque se evite la hiperfagia.

La DMNID en obesos, sería la expresión de que su hipersecreción de insulina es insuficiente para rebasar la resistencia insulínica, y de ahí la hiperglicemia. Por último, los obesos también liberan más GIP, lo que provocaría una sobrecarga aún mayor del funcionamiento de las células beta pancreáticas.

En conclusión, la heterogeneidad de la DMNID se comprueba por las múltiples vías patogénicas que hemos planteado.

#### SUMMARY

Licea Puig, M.; J. Lang Prieto. *Pathogenesis of non insulin-dependent diabetes mellitus. Bibliographic review.*

The same as insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), the pathogenic studies of non insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) have demonstrated heterogeneity of the syndrome. It has been proved that most of the NIDDM are obese, although non obese are also observed and with a genetic base. Decreased sensitivity of the glucoreceptor mechanism has been described in the obese NIDDM, as well as variable degree of insulin secretion, which includes insulin-resistance-hyperinsulinemia. It has been stated that in the failure of the glucoreceptor of beta-cell, prostaglandin E plays some kind of role in non obese NIDDM. It is also stated that in NIDDM the enteroinsula axis, glucose- dependent-insulinotropic polypeptide (GIP), Influences on the insulin secretion. Considerations formentioned make evident heterogeneity of diabetes and, therefore, varies and individual character of its treatment.

## RÉSUMÉ

Licea Puig, M.; J. Lang Prieto: *Pathogenèse du diabetes mellitus non Insulinodépendant. Revue de la bibliographie.*

De même que le diabetes mellitus insulinodépendant (DMID), les études pathogéniques du diabetes mellitus non insulinodépendant (DMNID) ont démontré l'hétérogénéité du syndrome. Il a été constaté que la plupart des malades atteints de DMNID sont des obèses, quoiqu'il y ait aussi des malades qui ne sont pas des obèses et qui montrent une bonne base génétique. Chez les DMNID obèses on a décrit une sensibilité diminuée du mécanisme glycorécepteur, des degrés variables de sécrétion d'insuline, ce qui inclut l'hyperinsulinémie-résistance insulinique. Chez les DMNID non obèses, il a été signalé que dans l'échec du glycorécepteur de la cellule bêta, la prostaglandine E joue un certain rôle. Il est aussi signalé que dans la DMNID, l'axe entéro-insulaire, *glucose-dependent- Insulinotropic polypeptide* (GIP), influe sur l'insulino-sécrétion. Ces considérations mettent en évidence l'hétérogénéité du diabète, d'où la variabilité et l'individualité de son traitement.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Mateo de Acosta, O.*: Origen de la diabetes mellitus. *En: Mateo de Acosta, O.* Diabetes mellitus. Ed. Ciencia y Técnica. Habana, Cuba, 1971. P. 7
2. *Amaro, S.*: Características clínicas de la diabetes mellitus en 250 pacientes de 15 años y más. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, 1971.
3. *Mateo de Acosta, O. et al.*: Trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, obesidad y adelgazamiento. Normas de Diagnóstico y Tratamiento en Endocrinología y Metabolismo. *Acta Endocrinol* 5: 8, 1981.
4. *Whitehouse, F. IV.*: Classification and pathogenesis of the diabetes syndrome: a historical perspective. *J Am Diabetes Assoc* 81: 243, 1982.
5. *National Diabetes Group*: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1033, 1979.
6. *Al bin, J.; H. Rif kin*: Etiología de la diabetes sacarina. *Clin Med Norteam (odje, esp.)* 6: 1176, 1982.
7. *Tattersal, R. B.; D. A. Pyke*: Diabetes in identical twins. *Lancet* 2: 1120, 1972.
8. *Cüell, R.*: Diabetes mellitus. *En Güell, R.*: Temas de Endocrinología. Barcelona. España. Ed. Espaxs, 1974. P. 321.
9. *Tattersal, R. B.; S. S. Fajans*: A difference between the inheritance of classical juvenil onset and maturity onset type diabetes of young people. *Diabetes* 24: 44, 1974.
10. *Fajans, S. S.; J. W. Conn*: Prediabetes, subclinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment of diabetes. Amsterdam Leibel, B. S.: Wrenshall, G. S., (eds.) *Excerpta Med Cong Serie* 84, 1965.
11. *Pyke, S. A.; R. D. Leslie*: Chlorpropamide alcohol flushing, a definition of its relation to non insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 2: 1521, 1978.
12. *Fajans, S. S. et al.*: Clinical and etiological heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 109 (1): 774, 1979.
13. *Kübbeling, J. et al.*: The chlorpropamide alcohol flush. *Diabetologia* 19: 339, 1980.
14. *Tattersal, R. D.*: Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 43: 339, 1974.
15. Leading article: Alcohol sensitivity in sulphonylureas. *Br Med J* 5409 : 586, 1964.
16. *Leslie, R. D. et al.*: Sensitivity to enkephalin as a cause of non insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1: 341, 1979.
17. *Pyke, D. A.*: Diabetes the genetic connections. *Diabetologia* 17: 333, 1979.
18. *Mote, M.*: Prueba de enrojecimiento cloropropamida-alcohol en diabéticos. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, Habana, Cuba, 1982.
19. *Gabby, K. H.; K. Dehuca; J. N. Fisher*: Familial hyperproinsulinemia: and autosomal dominant defect. *N Eng J Med* 294: 911, 1976.
20. *Martin, A.*: Heterogeneidad de la diabetes mellitus. Monografía de Hoechst. Sevilla, España, 1981.

21. *Malaise, W. S.*: Insulin secretion: multifactorial regulation for a single process of release. *Diabetologia* 9: 167, 1973.
22. *Robertson, R. P.; D. Gavareski; D. Porte Jr.; E. L. Bierman*: Inhibition in vivo insulin secretion by prostaglandin E<sub>1</sub>. *J. Clin Invest* 54: 310, 1974.
23. *Cerasi, E.; S. Efendic; R. Luft*: Dose-response relation between plasma-insulin and blood glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects. *Lancet* 1: 794, 1973.
24. *Efendic, S.; E. Cerasi; R. Luft*: Role of glucose in arginine induced insulin release in man. *Metabolism* 20, 568, 1971.
25. *De Fronzo, R. A.; V. Soman; R. S. Sherwin; R. Handler; P. Felig*: Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding. *J Clin Invest* 62: 204, 1978.
26. *Fajans, S.*: The year in metabolism 1975-76. Citado por Martin, 20.
27. *Me Intyre, N.; C. D. Holdworth; O. S. Turner*: New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* II: 20, 1964.
28. *Brown, J. C.; R. A. Pederson*: G I hormones and insulin secretion. Proc. of the V<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, 1976.
29. *Brown, J. C.; S. C. Otte*: GIP and enteroinsular axis. *Clin Endocrinol Metab* 8: 365, 1979.
30. *De Fronzo, R. A.; E. Ferrannini; I. Kowisto*: New concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 74: 52, 1983.
31. *De Fronzo, R. A.; D. Dubert; R. Hendler; P. Felig; V. Soman*: Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity onset diabetes. *J Clin Invest* 63: 939, 1979.
32. *Felig, P.; J. Wahren*: Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J Clin Invest* 50: 1702, 1971.
33. *Felig, P.; J. Wahren; R. Hendler*: Influence of oral glucose ingestion on Splanchnic glucose and gluconeogenic substrate metabolism in man. *Diabetes* 24: 468, 1975.
34. *De Fronzo, R.; E. Ferrannini; J. Wahren; P. Felig*: Lack of a gastrointestinal mediator of insulin action in maturity-onset diabetes. *Lancet* II: 1077, 1978.
35. *Olefsky, J. M.*: The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes* 25: 1154, 1976.
36. *Olefsky, J. M.; G. M. Reaven*: Insulin binding in diabetes, relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 26: 680, 1977.
37. *Barr, R. S.; P. Garden; J. Roth*: Fluctuation in the affinity and concentration of insulin receptor on circulating monocytes of obese patients. Effects of standardization refeeding and dieting. *J Clin Invest* 58: 1123, 1976.
38. *Rohner-Jeanrenaud, E.; B. Jeanrenaud*: Consequence of ventromedial hypothalamic lesions upon insulin and glucagon secretion by subsequently isolated perfused pancreas in the rat. *J Clin Invest* 65: 902, 1980.

Recibido: 6 de febrero de 1985

Aprobado: 12 de agosto de 1985

Dr. *Manuel Licea Puig*  
 Instituto Nacional de Endocrinología  
 Zapata y D, Vedado,  
 Municipio Plaza de la Revolución  
 Ciudad de La Habana  
 Cuba.