

DIABETES

Definición y clasificación de la diabetes mellitus

Francisco Javier Martínez Martín y Pablo Benito Pedrianes Martín. Especialistas en Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas.

ÍNDICE

1. DE LOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS A LOS CONCEPTOS ACTUALES
2. DEFINICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS (DM)
3. DIAGNÓSTICO DE LA DM Y "PREDIABETES": INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IG) Y GLUCEMIA BASAL ELEVADA
4. DIAGNÓSTICO DE LA DM DURANTE EL EMBARAZO: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)
5. CLASIFICACIÓN DE LA DM
6. CRIBADO DE LA DM

DE LOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS A LOS CONCEPTOS ACTUALES

El papiro de Ebers no es el documento médico más antiguo conocido, pero sí el primero que contiene una descripción clínica de la diabetes ("hambre y sed perpetuas, adelgazamiento, orina frecuente"), a la que denomina "inundación de orina". Está datado hacia 1550 a.C. (Imperio Nuevo Egipcio, dinastía XVIII), aunque compila conocimientos que se remontan a varios siglos atrás. Se atribuye el conocimiento inicial de la poliuria diabética a Hesy-Ra, "príncipe de los médicos y dentistas", escriba y sacerdote adscrito al visir Imhotep del faraón Zoser (Antiguo Imperio Egipcio, dinastía III, hacia 2650 a.C.).

La primera clasificación de la diabetes aparece en los manuscritos ayurvédicos de la India. El *Atharva Veda* (figura 1) está datado en torno al 800 a.C. y denomina a la diabetes "madhumeha" (orina de miel). Las compilaciones (*Samhita*) de Caraka y Susruta, hacia el 600 a.C., diferencian una diabetes de los niños rápidamente mortal, y una diabetes menos grave de los adultos pudientes, grandes consumidores de arroz y miel, con tendencia a afectar a varios miembros de la misma familia. El primer tratado chino de medicina *Huangdi Neijing* (atribuido al mítico Emperador Amarillo reinante hacia el 2600 a.C., pero realmente compilado hacia el 200-300 a.C.) describe una enfermedad mortal caracterizada por una orina dulce y pegajosa que atraía a los insectos..

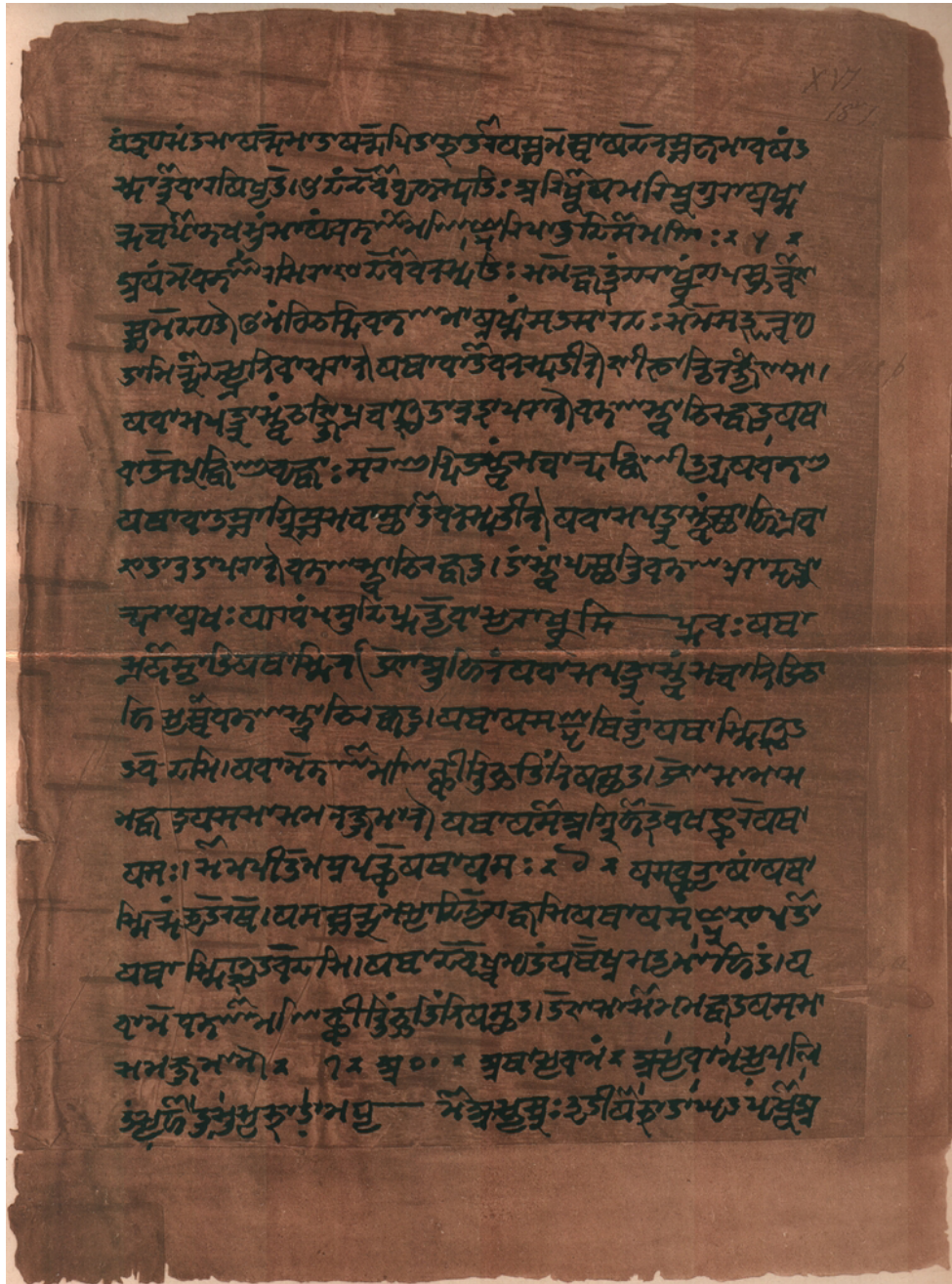


Figura 1. Manuscrito del Atharva-Veda (copia de un original del 600-800 a.C.)

El corpus hipocrático carece de referencias directas a la diabetes que, sin embargo, ocupa un lugar relevante en la nosografía de los imperios romano y bizantino. Apolonio de Menfis es el primer autor griego que hace referencia a la diabetes hacia el 200 a.C. Areteo de Capadocia, contemporáneo de Galeno de Pérgamo (hacia el 150 d.C.) hizo una descripción clínica muy detallada de la enfermedad y en sus textos tenemos la primera constatación del término “diabetes” (que significa sifón, de las raíces δια y βαίνειν “fluir a través de”), aunque se usaba con anterioridad y su introducción se atribuye a Demetrio de Apamea, médico del siglo II a.C. cuyos escritos se han perdido. También se denominaba a la enfermedad “diarrea acuosa”, término atribuido a Rufo de Éfeso, hacia el 100 d.C; sin embargo, en el corpus galénico y bizantino se emplea el término “dyspacon” (sed extrema).

Los autores grecorromanos y bizantinos no mencionan el carácter dulce de la orina, y no diferenciaban entre diabetes mellitus (DM) e insípida, pero el “Canon” del persa Ibn Sina (conocido como Avicena) publicado hacia 1025 describe claramente esta última entidad. Thomas Willis (Oxford, 1674) describió por primera vez en Occidente el carácter “maravillosamente dulce” de la orina de los diabéticos, e introdujo el término “diabetes mellitus” (del latín “mellitus”, endulzado con miel). Matthew Dobson (Liverpool, 1776) obtuvo “azúcar” a partir de la sangre y la orina de los diabéticos; Michel Eugène Chevreul (París, 1815) identificó

correctamente este compuesto como glucosa ("azúcar de uva"); por otra parte, la diabetes insípida fue descrita por Johann Peter Frank (Viena, 1794). La determinación cuantitativa de la glucemia y la glucosuria fue introducida por Thomas Watson (Londres, 1845); en 1969, la *Ames Corporation* desarrolló el primer glucómetro portátil, y la determinación de hemoglobina glucosilada se introdujo en la clínica en 1976.

Aunque muchos autores habían destacado el carácter heterogéneo de la DM, la distinción entre los dos tipos fundamentales de DM no se consolida en Occidente hasta que Etienne Lancereaux, discípulo de Claude Bernard, publica la distinción entre "diabetes magra" y "diabetes grasa" (París, 1880). Después del descubrimiento de la insulina (Frederick Banting y Charles Best, Toronto, 1921) se introdujeron los términos "sensible a la insulina" y "no sensible a la insulina" a partir de los trabajos de Wilhelm Falta (Viena, 1931) y de Harold Percival Himsworth (Londres, 1936), que establecieron la importancia de la resistencia insulínica en el tipo de diabetes que vino a llamarse no dependiente de insulina. El carácter autoinmune de la diabetes insulínica independiente se estableció a partir de los trabajos de Jorn Nerup (Copenhague, 1973); Gianfranco Bottazzo (Londres, 1974) y Angus McCuish (Edimburgo, 1974) describieron los anticuerpos antiinsulares en pacientes con síndrome poliglandular endocrino, y Richard Lendrum demostró su presencia en la diabetes insulínica independiente de reciente diagnóstico (Londres, 1975). En 1979, el *National Diabetes Data Group* (NDDG) norteamericano propuso la nomenclatura "tipo 1" y "tipo 2" en lugar de la basada en la dependencia insulínica, lo que fue incluido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación de 1980, ampliamente aceptada y base de todas las clasificaciones actuales.

DEFINICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS (DM)

De acuerdo con la actual definición de la OMS, la DM es un grupo de trastornos metabólicos de diversa etiología caracterizado por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, derivado de defectos en la síntesis de insulina, en la acción de la insulina, o ambos. A largo plazo da lugar a complicaciones específicas (retinopatía y nefropatía, entre otras), acelera el proceso aterosclerótico y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Este último aspecto se ha enfatizado tanto en la última década que se ha llegado a definir (por la *American Heart Association*) la DM como "una enfermedad cardiovascular". Sin embargo, en todos los tipos de DM, a pesar de diferir en su etiología, encontramos como rasgo principal la hiperglucemia, mediante la cual se diagnosticará la enfermedad y que es la responsable de gran parte de las complicaciones que afectarán a la calidad de vida y a la mortalidad a largo plazo de los pacientes que sufren esta condición. El momento de aparición de la DM, la gravedad y rapidez de instauración de las complicaciones, la necesidad de tratamiento con insulina y las posibles manifestaciones clínicas dependerán en cada individuo de las causas subyacentes.

DIAGNÓSTICO DE LA DM Y "PREDIABETES": INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IG) Y GLUCEMIA BASAL ELEVADA

La DM se diagnostica habitualmente por la glucemia plasmática, utilizándose la sobrecarga oral de glucosa (SOG) cuando la glucemia basal está en rango incierto o existe sospecha clínica. La SOG fue estandarizada en 1954 por Fajans y Conn con determinación de la glucemia plasmática a las 2 horas de la ingesta de 75 g de glucosa (en solución acuosa) tras el ayuno nocturno. En la [tabla 1](#) se muestran los criterios diagnósticos de la DM. En las embarazadas se utilizan otras variantes de la SOG, como veremos más adelante. Raramente está indicado realizar la SOG en niños con < 40 kg de peso, pero en tal caso se suelen utilizar 1,75 g de glucosa por kilo.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

HbA1c $\geq 6,5$ %. Con método de determinación certificado por el NGSP y estandarización trazable al ensayo DCCT
Glucemia plasmática en ayunas > 126 mg/dl (7 mmol/l). Ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas
Glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Síntomas clásicos de hiperglucemia con glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
DCCT: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> ; NGSP: <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> ; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Para realizar el diagnóstico de la DM se requerirán al menos dos determinaciones positivas de glucemia plasmática o de HbA1c, con independencia del método empleado. Únicamente se hace el diagnóstico de la DM en una sola muestra cuando existe hiperglucemia inequívoca, junto con síntomas de hiperglucemia.

En ocasiones, el paciente presentará síntomas que pueden hacernos sospechar que tengan la DM como causa. Entre ellos se encuentran la poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida injustificada de peso y visión borrosa. En algunos casos la presentación será florida en forma de cetoacidosis diabética o situación hiperosmolar. Sin embargo, cuando la hiperglucemia no es grave, la DM se desarrolla durante meses o años previos al diagnóstico, lo cual puede tener consecuencias a largo plazo en forma de complicaciones.

Los métodos para el diagnóstico de la DM actualmente aceptados se muestran en la [tabla 1](#). En 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) propuso reducir el umbral diagnóstico previamente establecido de 140 mg/dl (7,8 mmol/l), en ayunas, a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) y evitar la práctica de la SOG, estimando que este último valor se correspondía con el umbral para la aparición de complicaciones específicas (fundamentalmente la retinopatía diabética) y correlacionaba mejor con el umbral establecido de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) para la SOG. Se establecía así una nueva categoría, la glucemia basal alterada (GBA), definida inicialmente para el intervalo 110-125 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l) que debía sustituir a la IG. Aunque el nuevo umbral diagnóstico fue adoptado internacionalmente en 1998, no se abandonó la SOG al demostrarse que una elevada proporción de pacientes con DM permanecerían sin diagnosticar en ausencia de este test; por otra parte, se halló que las poblaciones con IG y GBA mayoritariamente no se solapan y que sus riesgos de evolucionar a DM o de presentar complicaciones cardiovasculares son sustancialmente diferentes, de forma que ambas categorías se han conservado, aunque el umbral para la GBA se redujo a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) en 2003.

Desde que se estableció hace más de 20 años que la HbA1c correlacionaba bien con las complicaciones metadiabéticas, se reconocía que la HbA1c podría ser un método diagnóstico adecuado para el diagnóstico de la DM; sin embargo, presentaba el problema de la diversidad y la falta de estandarización de los métodos utilizados para determinarla. En 2009, el *International Expert Committee* (IEC) recomendó su empleo como criterio diagnóstico, con el requisito de una estandarización adecuada. La ADA decidió en 2010 incluir la determinación de HbA1c, con un umbral del 6,5%, como criterio diagnóstico prioritario para la DM, debiendo determinarse con un método certificado por el NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) y estandarizado de acuerdo con el ensayo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). En la actualidad, esta recomendación de la ADA se utiliza globalmente. La correlación de este criterio diagnóstico con la aparición de retinopatía diabética es al menos equivalente a las de la glucemia basal y de la glucemia tras 2 horas de la SOG, y presenta ventajas significativas: es un método que requiere una extracción simple, sin ayuno previo para su determinación, y que permite obtener resultados casi inmediatos; y es más estable, con variabilidad intraindividual marcadamente inferior a la de los métodos previos, especialmente cuando existe enfermedad intercurrente o estrés. Sin embargo, es una medición más cara, de disponibilidad mundialmente más limitada. Además, puede presentar varias semanas de demora cuando la hiperglucemia debuta de forma brusca (por lo que tiene menos valor para el diagnóstico en muchos pacientes con diabetes tipo 1). En Estados Unidos se ha descrito menor sensibilidad con respecto a la glucemia de ayuno en sujetos de origen europeo, pero no en afroamericanos ni latinos, existiendo escasa información sobre otros grupos étnicos. Puede no ser fiable en individuos con anemia, hemoglobinopatías, transfusión reciente o infección por VIH, y su validez en la diabetes gestacional no se ha establecido. Aunque la aceptación del punto de corte (6,5%) ha sido casi universal, algunos grupos han reportado mejor valor predictivo con umbrales ligeramente más bajos, como el 6,3%.

El término “prediabetes”, impreciso y desacreditado durante largo tiempo, se reintrodujo en 2002 por la ADA para englobar las categorías de IG y GBA, incluyendo además el antecedente de diabetes mellitus gestacional (DMG). Con la inclusión de la hemoglobina glucosilada entre los criterios diagnósticos aceptados para la DM a partir de 2010, se introdujo un nuevo grupo de pacientes prediabéticos, aquellos con HbA1c $\geq 5,7\%$ y $< 6,5\%$ según la ADA o con HbA1c $\geq 6,0\%$ y $< 6,5\%$, según el Expert Committee. Sin embargo, no se ha denominado con un nombre específico a esta condición. Hay que destacar que el riesgo de desarrollar DM es continuo, pudiendo existir por debajo de los umbrales establecidos para la prediabetes, y que es desproporcionadamente más elevado en los extremos superiores de los rangos. La [tabla 2](#) muestra las actuales categorías de prediabetes.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de prediabetes

IG: glucemia plasmática > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas tras SOG. Se considera normal la glucemia < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

GBA: glucemia plasmática basal > 100 mg/dl ($> 5,6$ mmol/l), en muestra tomada tras un mínimo de 8 h sin ingesta calórica. Se considera normal la glucemia < 100 mg/dl (5,6 mmol/l)

HbA1c $\geq 5,7\%$ y $< 6,5\%$ (sin nombre asociado a la categoría). Se considera normal la HbA1c $< 5,7\%$

Antecedente de diabetes gestacional

HbA1c: hemoglobina glucosilada; GBA: glucemia basal alterada; IG: intolerancia a la glucosa; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

La definición de “normalidad” se corresponde con la ausencia de complicaciones microangiopáticas características de la DM en

sujetos con glucemias basales menores de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y menores de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) en la SOG, así como hemoglobina glucosilada < 5,7%, pero existe evidencia de que el umbral de glucemia basal para la aceleración de la aterosclerosis y el aumento de riesgo cardiovascular es inferior, con incremento lineal a partir de cifras de glucemia basal tan bajas como 81 mg/dl (4,5 mmol/l). Por este motivo, aunque el diagnóstico de DM no se realice con retraso, ya existe un daño vascular establecido. Este concepto fue denominado “hipótesis del reloj en marcha” (*ticking clock*) por Haffner (1990).

La medición de glucemia capilar mediante tiras reactivas es imprecisa y está sujeta a todo tipo de errores de procedimiento, por lo que solamente es útil como prueba presuntiva o de cribado, pero nunca para el diagnóstico definitivo de la DM. Tampoco se acepta actualmente la glucosuria como prueba diagnóstica para la DM.

La forma en que se presenta la DM puede orientar hacia la etiología, pero dados los diferentes estadios por los que atraviesa esta enfermedad con evolución o regresión, en las necesidades de insulina e intensidad de la hiperglucemia, puede ser necesario un período de observación antes de establecer un diagnóstico etiológico concreto.

DIAGNÓSTICO DE LA DM DURANTE EL EMBARAZO: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

Los *Workshop-Conference* sobre la DMG la definían como cualquier grado de intolerancia hidrocarbonada que se diagnostica por primera vez durante el embarazo, independientemente de las medidas terapéuticas empleadas para normalizar la glucemia (dieta, antidiabéticos orales o insulina). Esto no excluye la posibilidad de que la paciente pudiera padecer DM previamente, sin haber sido diagnosticada por no haber presentado clínica. Por otro lado, las mujeres que han sido diagnosticadas de DMG tienen mayor riesgo de padecer una DM tipo 2 en el futuro. Si se establece el diagnóstico de DMG, se debe reevaluar a la paciente alrededor de las 6 semanas tras el parto para determinar si existe hiperglucemia y, en este caso, en qué grado (desde intolerancia hasta DM que precise tratamiento farmacológico). En los embarazos complicados con DMG hay mayor riesgo de preeclampsia, enfermedad hipertensiva del embarazo, mortalidad perinatal, macrosomía fetal, hiperbilirrubinemia y malformaciones congénitas. Puesto que estas complicaciones pueden prevenirse mediante un control glucémico adecuado, no está en discusión la utilidad del cribado de la DMG, aunque sí la estrategia óptima para ello. Los criterios de la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) introducen la categoría de “diabetes franca durante el embarazo” cuando se cumplen los criterios diagnósticos para la población no gestante.

Una interpretación interesante (avanzada por David Haig a partir de 1993) de la DMG la considera como el resultado de un conflicto o “carrera de armamentos” materno-fetal en el que el feto trata de obtener el máximo de nutrientes a costa de la madre (mientras que esta intenta evitar un aporte excesivo). Para ello, el sincitiotrofoblasto fetal produce grandes cantidades de hPL (lactógeno placentario) que induce resistencia insulínica, lipólisis e hiperglucemia en la madre, a lo que esta reacciona aumentando la producción de insulina. A su vez, las vellosidades coriónicas degradan gran parte de la insulina materna circulante. Si el páncreas materno no es capaz de responder a este aumento de la demanda insulínica, el resultado es la DMG. Esta patogenia tiene obvios correlatos con la de la DM tipo 2, lo que justifica que el antecedente de DMG sea un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2.

Lamentablemente no existe una definición de DMG universalmente aceptada.

Existen actualmente dos aproximaciones para el diagnóstico de la DMG:

1. El consenso de la IADPSG recomienda el cribado a las 24-28 semanas de gestación, en mujeres sin DM conocida con SOG de 75 g de 2 horas. Se considera positivo cuando al menos 1 valor supera las cifras de referencia. Lógicamente, este método implica una mayor tasa de mujeres diagnosticadas de DMG que precisarían atención médica, lo que es un obstáculo para su implementación según la opinión de la ADA.
2. La propuesta alternativa del *National Institute of Health* (NIH) propone una estrategia de dos pasos; una SOG inicial con 50 g de glucosa. Si el valor tras 2 horas es > 140 mg/dl (7,8 mmol/l), se realiza otra SOG con 100 g durante 3 horas, requiriéndose dos valores elevados para confirmar el diagnóstico de DMG.

En 2013, la OMS aceptó los criterios glucémicos del IADPSG para el diagnóstico de hiperglucemia durante el embarazo.

En la última década dos grandes estudios han tratado de aportar luz al diagnóstico y tratamiento de la DMG. El primero fue realizado por el grupo del *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) y publicado en 2005. En él se demostró que el tratamiento intensivo de la DMG mediante consejos dietéticos, ejercicio físico, autocontroles de glucemia y

ajustes en el tratamiento hipoglucemiante reducía significativamente el riesgo de complicaciones perinatales severas y mejoraba la calidad de vida materna en el postparto. Posteriormente, en 2008, el estudio multicéntrico y multiétnico *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) demostró que los niveles maternos de glucemia basal, tras 1 hora y 2 horas de una SOG, se correlacionaban sin umbral claramente definido con la morbilidad neonatal (macrosomía fetal, péptido C elevado en cordón umbilical, necesidad de cesárea e hipoglucemia neonatal). De este estudio se derivaron unos nuevos criterios diagnósticos con puntos de corte para el diagnóstico de DMG inferiores a los previamente reconocidos. El *Grupo Español de Diabetes y Embarazo* (GEDE) valoró estos datos y expresó su opinión en una editorial publicada en 2010, concluyendo que aunque los estudios mencionados permitirían diagnosticar a más mujeres con DMG y que su tratamiento reduciría las complicaciones perinatales, esto aumentaría considerablemente el número de mujeres embarazadas que requerirían atención médica. Según los autores, ello podría deteriorar la calidad de vida de estas y aumentaría significativamente los costes sanitarios. Por ello, el GEDE no recomendó por el momento modificar los criterios diagnósticos de la DMG en nuestro país, en espera de nuevos datos procedentes de estudios locales.

En nuestro medio es más habitual seguir los criterios O'Sullivan y Mahan (1973) adaptado a plasma venoso y modificados o no por Carpenter y Coustan en 1992. Se basan en una estratificación del riesgo (tabla 3) y un algoritmo diagnóstico (figura 2). Para la ADA, las gestantes de bajo riesgo no precisan cribado; a las de riesgo intermedio se les realiza un solo cribado a las 24-28 semanas de gestación mediante el test de O'Sullivan (tabla 4), y a las de alto riesgo se les criba en dos ocasiones: al diagnóstico de embarazo y a las 24-28 semanas. Cuando el cribado es positivo se confirma con una SOG de 100 g x 3 horas (tabla 4). La ADA también admite la SOG estándar de 75 g x 2 horas, aunque la considera peor validada y establece unos límites inferiores a los de la OMS (tabla 4). El GEDE hace dos consideraciones específicas para el cribado y diagnóstico de la DMG en nuestro medio: 1) recomienda un cribado universal, dada la edad media elevada de las gestantes y la alta prevalencia de DMG, considerando a la población como de riesgo moderado, y 2) recomienda como test diagnóstico la sobrecarga de 100 g de glucosa y 3 horas de duración, utilizando los criterios del *National Diabetes Data Group*, no modificados por Carpenter y Coustan, dado que la morbilidad en gestantes con DMG únicamente, según criterios de Carpenter y Coustan, es limitada.

Tabla 3. Grupos de riesgo para diabetes mellitus gestacional (basado en ADA 2011)

Riesgo elevado: uno o más de los siguientes factores

Edad > 35 años

Obesidad (IMC > 30 kg/m²)

Prediabetes

DMG en embarazos previos

Macrosomía (≥ 4 kg) en partos previos

Antecedentes de DM en familiares de primer grado

Grupo étnico de alta prevalencia de diabetes (mujeres amerindias, afrocaribeñas, sudasiáticas)

Riesgo bajo: todos los siguientes factores

Edad < 25 años

No obesidad

No prediabetes

No antecedentes de partos con morbilidad fetal ni macrosomía

Sin antecedentes familiares de DM

Grupo étnico de baja prevalencia de diabetes

Riesgo moderado: resto de las gestantes

(Edad > 25 y < 35 años sin otros factores de riesgo elevado)

DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 4. Diferentes estrategias diagnósticas de diabetes mellitus gestacional

Estrategia de "1 paso" (consenso IADPSG, basados en el estudio HAPO):

Tabla 4. Diferentes estrategias diagnósticas de diabetes mellitus gestacional

Realizar SOG de 75 g durante 2 horas a las 24-28 semanas de gestación tras ayuno nocturno de 8 h. Se diagnostica la DMG cuando cualquier valor supera los niveles de referencia:

Ayuno > 92 mg/dl (5,1 mmol/l); 1 h > 180 mg/dl (10 mmol/l); 2 h > 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Estrategia de "2 pasos" (consenso NIH):

Realizar una SOG de 50 g de 1 h a las 24-28 semanas de gestación. Si la glucemia tras 1 h es > 140 mg/dl (7,8 mmol/l), realizar una SOG con 100 g de 3 h. Se diagnostica de DMG si dos valores superan los valores:

Criterios Carpenter/Coustan: ayuno > 95 mg/dl (5,3 mmol/l); 1 h > 180 mg/dl (10 mmol/l); 2 h > 155 mg/dl (8,6 mmol/l); 3 h 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Criterios NDDG: ayuno 105 mg/dl (5,8 mmol/l); 1 h > 190 mg/dl (10,6 mmol/l); 2 h > 165 mg/dl (9,2 mmol/l); 3 h > 145 mg/dl (8 mmol/l)

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; DMG: diabetes mellitus gestacional; HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes; NDDG: National Diabetes Data Group; NIH: National Institute of Health; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

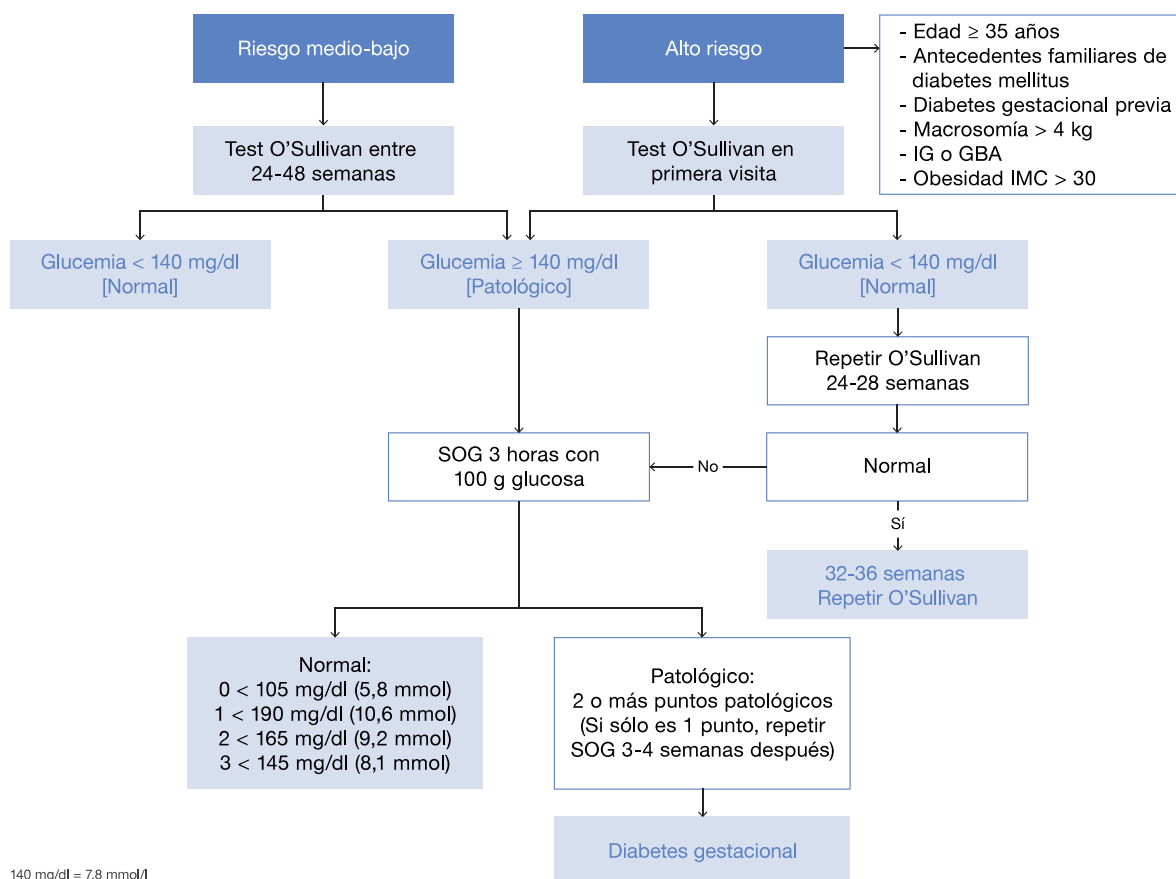


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la diabetes gestacional. GBA: glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; IG: intolerancia a la glucosa; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

CLASIFICACIÓN DE LA DM (basada en ADA 2008-OMS 1999; tabla 5)

Tabla 5. Clasificación de la diabetes mellitus (basada en ADA 2014)

I: DIABETES TIPO 1 (DESTRUCCIÓN DE CÉLULAS β QUE CONDUCE A DÉFICIT ABSOLUTO DE INSULINA)

Tabla 5. Clasificación de la diabetes mellitus (basada en ADA 2014)

A: Autoinmune

B: Idiopática

II: DIABETES TIPO 2 (CON RESISTENCIA INSULÍNICA Y DÉFICIT RELATIVO DE SECRECIÓN INSULÍNICA)

III: OTROS TIPOS ESPECÍFICOS:

A: Defectos genéticos de la función celular β

1: Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY-3)

2: Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY-2)

3: Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY-1)

4: Cromosoma 13, IPF-1 (MODY-4)

5: Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY-5)

6: Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY-6)

7: Defectos de ADN mitocondrial

8: Otros

B: Defectos genéticos de la acción de la insulina

1: Resistencia insulínica tipo A

2: Leprechaunismo

3: Síndrome de Rabson-Mendenhall

4: Diabetes lipoatrófica

5: Otros

C: Enfermedades del páncreas exocrino

1: Pancreatitis

2: Lesión traumática o pancreatectomía

3: Neoplasia

4: Fibrosis quística

5: Hemocromatosis

6: Pancreopatía fibrocalculosa

7: Otras

D: Endocrinopatías

1: Acromegalia

2: Síndrome de Cushing

3: Glucagonoma

4: Feocromocitoma

5: Hipertiroidismo

6: Somatostatina

7: Aldosteronoma

8: Otras

E: Fármacos o agentes químicos

1: Vacor

2: Pentamidina

3: Ácido nicotínico

Tabla 5. Clasificación de la diabetes mellitus (basada en ADA 2014)

4: Glucocorticoides
5: Hormona tiroidea
6: Diazóxido
7: Agonistas β -adrenérgicos
8: Tiazidas
9: Difenhidantoína
10: Interferón α
11: Estatinas
12: Otros
G: Infecciones
1: Rubéola congénita
2: Citomegalovirus
3: Otras
H: Formas infrecuentes de diabetes autoinmune
1: Síndrome del "hombre rígido" (<i>Stiff-man</i>)
2: Por anticuerpos antirreceptor de insulina
3: Otros
IV: OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS OCASIONALMENTE ASOCIADOS CON DIABETES
1: Síndrome de Down
2: Síndrome de Klinefelter
3: Síndrome de Turner
4: Síndrome de Wolfram
5: Ataxia de Friedreich
6: Corea de Huntington
7: Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
8: Distrofia miotónica
9: Porfiria
10: Síndrome de Prader-Willi
11: Otros
V: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

DM tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) representa el 5-10% de los casos de DM, y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas, lo que se traduce en una necesidad obligada de insulina exógena para evitar complicaciones graves y la muerte. El descubrimiento de la etiología autoinmune convirtió en obsoletas antiguas denominaciones como "diabetes infanto-juvenil" o "diabetes insulino dependiente". Con frecuencia se puede evidenciar la reacción autoinmune en forma de autoanticuerpos tipo antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD), antiislote pancreático (ICA), antiinsulina y antitirosina fosfatasa (IA-2 e IA-2b), incluso antes de que la enfermedad sea clínicamente manifiesta. Se ha demostrado que varios antígenos del HLA (antígeno leucocitario humano) se relacionan con la DM tipo 1, como el DQA, DQB y DRB. Todas estas características quedan englobadas en lo que se conoce como DM tipo 1A.

Con frecuencia estos pacientes debutan de forma aguda con cetoacidosis. El momento en que se manifiesta el cuadro dependerá

de la velocidad de destrucción de las células β -pancreáticas, que es muy variable, y de la influencia de estímulos externos como infecciones, tóxicos, dieta, etc. El mayor pico de incidencia de la DM tipo 1 ocurre en la niñez y la adolescencia, aunque puede presentarse a cualquier edad. Por otra parte, estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar alguna otra enfermedad autoinmune del tipo enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, celiaquía y anemia perniciosa.

Hay casos en los que se evidencia una falta total de insulina endógena y hay tendencia a la aparición de cetoacidosis sin mecanismos de autoinmunidad demostrables, lo que se conoce como DM tipo 1 idiopática o DM tipo 1B. Es más frecuente en pacientes de origen africano y asiático, tiene fuerte penetrancia genética y hay menor prevalencia de complicaciones.

DM tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) representa el 90-95 % de los diagnósticos de DM. Su pico de incidencia ocurre en sujetos de mayor edad que en la DM tipo 1, en general a partir de los 35-40 años, y con una intensa asociación familiar. Se acompaña en numerosas ocasiones de otros factores de riesgo cardiovascular, de los cuales la obesidad es el más importante, especialmente la de patrón abdominal (relacionada con aumento de grasa visceral), junto a la hipertensión y la dislipidemia. Todo ello se engloba dentro de lo que se conoce como síndrome metabólico, del que no nos ocuparemos en este capítulo. En estos pacientes, además de una elevada neoglucogénesis hepática, existe una excesiva producción endógena de mediadores bioquímicos proinflamatorios, procoagulantes e inductores de resistencia a la acción de la insulina, mecanismo que siempre está presente en la DM tipo 2, aunque acompañado en mayor o menor medida por un déficit en la producción de insulina incapaz de compensar esta resistencia periférica.

La incidencia de la enfermedad es mayor en pacientes ancianos, sedentarios, obesos, en los sujetos con antecedentes familiares de DM tipo 2, en mujeres que han presentado DMG, y en ciertos grupos étnicos como los sujetos amerindios, afrocaribeños y sudasiáticos. También es frecuente en mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos.

La forma de presentación suele ser mucho más larvada que en la DM tipo 1, muchas veces realizándose el diagnóstico por la presencia de hiperglucemia en analítica de rutina tras años de evolución del cuadro, sin que el paciente haya presentado clínica alguna. Una larga evolución previa al diagnóstico se asocia con mayor incidencia de complicaciones macro y microvasculares. En ocasiones, el paciente refiere clínica cardinal y, raramente, puede presentarse como situación hiperosmolar, sobre todo en sujetos de edad avanzada o con alguna limitación que les impida acceder libremente al agua, con deshidratación secundaria.

La necesidad de insulina no es tan drástica como en la DM tipo 1, siendo necesaria frecuentemente para el control de la enfermedad, pero no para la supervivencia. El déficit de producción de insulina no suele ser total, con un remanente capaz de evitar la cetoacidosis casi por completo, salvo concurrencia de otra enfermedad aguda, como infecciones o traumatismos.

Formas intermedias: LADA, KPD

En grandes estudios como UKPDS se demostró que en pacientes adultos clínicamente diagnosticados de DM tipo 2, la positividad de los anticuerpos asociados a la DM tipo 1A se relacionaba a corto plazo (< 3 años) con necesidad de insulina para el control metabólico. Se acuñó en 1993 el término LADA (del inglés, *late autoimmune diabetes of adults*), que podemos traducir como "diabetes autoinmune tardía del adulto", para referirse a esta situación, que afecta a un 5-15% de los pacientes que se presentan clínicamente en la edad adulta como DM tipo 2. Se suele considerar como una forma más tardía y menos agresiva de la DM tipo 1. Sin embargo, es un concepto en discusión, puesto que existe un espectro continuo de formas intermedias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2, y no existe acuerdo en cuanto a la edad mínima (forzosamente arbitraria) para diagnosticar LADA, aunque habitualmente se establece entre los 25-30 años.

Otra forma intermedia de diabetes es la KPD (del inglés, *ketosis-prone Diabetes*) o "diabetes con tendencia a la cetosis", también llamada "diabetes Flatbush" por el hospital neoyorquino donde se describió en 1994. Se presenta habitualmente en adolescentes o adultos jóvenes, típicamente obesos y de raza afrocaribeña o amerindia. Presenta marcada tendencia a la cetosis y generalmente debuta con cetoacidosis, por lo que inicialmente se tiende a diagnosticar clínicamente como DM tipo 1; sin embargo, los estudios inmunológicos suelen ser negativos y los pacientes pueden lograr un buen control metabólico de forma prolongada sin necesidad de insulina, lo que la diferencia de la DM tipo 1B.

Existe una corriente minoritaria de opinión que aboga por refundir en una única entidad la DM tipo 1 y la DM tipo 2, considerando que sus formas "puras" corresponden a casos extremos de una gradación, mientras que la mayoría de los pacientes se encuentran en una situación intermedia. Terry Wilkin estableció en 2001 la "hipótesis del acelerador", tratando de establecer un

mecanismo fisiopatológico unificado para la DM tipo 1 y la DM tipo 2. Sin embargo, no es previsible a corto plazo que se abandonen estas categorías.

Diabetes monogénica

Los casos de DM incluidos en esta categoría abarcan defectos monogénicos en la producción de insulina o en su acción a nivel tisular. De ellos, los más frecuentes son los defectos en la síntesis de insulina por parte del páncreas.

Defectos genéticos de las células β -pancreáticas

En este grupo de alteraciones de la célula β -pancreática el defecto se localiza en la secreción de la insulina, y se ha denominado tradicionalmente con el muy desafortunado término MODY (del inglés, *maturity onset diabetes of the young*) que podemos traducir como “diabetes propia del adulto en los jóvenes”. Los pacientes afectos de esta entidad suelen tener como características el debut en adultos jóvenes (< 25 años), habitualmente con hiperglucemia leve y una herencia autosómica dominante. Los defectos en la acción insulínica son mínimos o nulos en este tipo de DM.

Debe tenerse precaución a la hora de etiquetar a un paciente como afecto de MODY, según la prevalencia familiar. Se requiere que dos o, idealmente, tres generaciones padezcan la patología para detectar un patrón de herencia autosómico dominante compatible con el descrito. Por ello, solamente un progenitor suele padecerla y transmitirla a su descendencia. En caso de que ambos progenitores estuvieran diagnosticados de DM, debe descartarse que se trate de una DM tipo 2, que también tiene una importante asociación familiar. En la actualidad, es cada vez menos infrecuente diagnosticar DM tipo 2 típica en adolescentes y preadolescentes, lo que se atribuye a los drásticos cambios en el estilo de vida, con obesidad y sedentarismo severos en gran parte de la población infantil.

Hay diversas mutaciones que pueden provocar la DM monogénica (tabla 6):

- La más frecuente ocurre sobre el factor de transcripción nuclear hepático 1 α (HNF-1 α) ubicado en el cromosoma 12. Corresponde al MODY-3 y responde habitualmente a sulfonilureas.
- Es también frecuente la mutación del gen de la glucocinasa localizado en el cromosoma 7p. El déficit de G6P hace que se requiera mayor aumento de glucemia para la misma secreción de insulina. Se denomina MODY-2 y es frecuentemente asintomática.
- Mutación del factor de transcripción nuclear hepático 4 α (HNF-4 α) en el cromosoma 20q. Causa el MODY-1, que responde a sulfonilureas.
- Mutación del factor de transcripción nuclear hepático 1 β (HNF-1 β) en el cromosoma 17. Causa el MODY-5, que se asocia a patología renal malformativa.
- Mutación del factor promotor de insulina 1 (IPF-1) en el cromosoma 13. Causa el MODY-4, muy infrecuente, que puede asociar atrofia pancreática con insuficiencia exocrina.

El resto de los MODY son muy poco frecuentes.

Tabla 6. Mutaciones causantes de diabetes monogénica

Tipo	Gen afectado
MODY-1	Factor de transcripción nuclear hepático 4 α (HNF-4 α)
MODY-2	Glucocinasa
MODY-3	Factor de transcripción nuclear hepático 1 α (HNF-1 α)
MODY-4	Factor promotor de la insulina 1 (IPF-1)
MODY-5	Factor de transcripción nuclear hepático 1 β (HNF-1 β)
MODY-6	Factor de diferenciación neurogénica 1 (NEUROD-1)
MODY-7	Factor tipo Kruppel 11 (KLF-11)
MODY-8	Lipasa biliar sal-dependiente
MODY-9	Gen <i>Paired-box 4</i> (PAX4)
MODY-10	Gen de la insulina (INS)

Tabla 6. Mutaciones causantes de diabetes monogénica

MODY-11 Tirosina cinasa de linfocitos B (BLK)

Adicionalmente, se han descrito mutaciones en el ADN mitocondrial que se asocian a sordera, principalmente en la posición 3243 del ARNt del gen de la leucina, con un cambio de adenina por guanina. Algo similar ocurre en el síndrome MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome semejante al ictus), aunque en este no hay alteración en la homeostasis de la glucosa, lo cual orienta a expresiones fenotípicas diferentes.

También recientemente se han descrito mutaciones de los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, que codifican subunidades de los canales de potasio ATP-dependientes de las células β , y se asocian a formas de diabetes neonatal, frecuentemente transitorias que responden a sulfonilureas.

Defectos genéticos en la acción de la insulina

Son muy infrecuentes y varían en la intensidad de la hiperglucemia, que puede ser desde leve hasta DM de muy difícil control. Sin embargo, en los casos en que se manifiestan suelen coincidir con manifestaciones clínicas en otros sistemas:

- En el lepreuchanismo hay malformaciones faciales y suele ser fatal en la infancia; en el síndrome de Rabson-Mendenhall hay alteraciones de uñas y dientes e hiperplasia pineal. En ambos, hay mutaciones en el receptor de insulina, con resistencia extrema a su acción.
- En la diabetes lipoatrófica hay atrofia adiposa generalizada, hepatomegalia e hipertrofia muscular, pero no se ha podido demostrar alteración en el receptor de insulina, por lo que se asume un trastorno de la señalización intracelular.

Alteraciones del páncreas exocrino

Cualquier daño al tejido pancreático puede provocar una DM, junto a otros múltiples posibles déficits de la secreción pancreática tanto exocrina como endocrina. La lesión necesaria para que esto ocurra debe ser muy extensa, ya que una pequeña reserva funcional puede evitar la aparición de la DM.

Dentro de las posibles causas encontramos resecciones pancreáticas, traumatismos, infecciones, pancreatitis, pancreatopatía fibrocalculosa (que se manifiesta con dolor abdominal y cálculos en conductos excretores detectables mediante radiografía abdominal), e incluso la hemocromatosis o la fibrosis quística si el daño es muy amplio. El adenocarcinoma pancreático puede producir DM a pesar de afectar una extensión pequeña del tejido glandular, lo que sugiere otro mecanismo de alteración de la regulación del metabolismo glucídico, aparte de la mera destrucción del tejido sano.

Enfermedades endocrinológicas

Diversas hormonas tienen efecto contrainsular, por lo que las patologías en las que se produce un exceso de estas sustancias puede observarse una intolerancia hidratarada que puede llegar a producir una hiperglucemia clínicamente relevante. Entre las causas podemos citar: la enfermedad de Cushing (por glucocorticoides), la acromegalia (exceso de hormona del crecimiento [GH]), el glucagonoma y el feocromocitoma (sobreproducción de adrenalina).

Puede aparecer una deficitaria secreción de insulina secundaria a hipocaliemia severa, como es el caso del aldosteronoma y el somatostatina.

En este grupo de patologías, la hiperglucemia es un epifenómeno que se resuelve con la curación del tumor correspondiente, salvo que *a posteriori* se desenmascare una DM silente.

Diabetes inducida por fármacos

Ciertos fármacos pueden facilitar la aparición de hiperglucemia, cada uno por un mecanismo diferente. Se considera que no son la causa única de la DM, sino que precipitan una resistencia insulínica silente no diagnosticada previamente.

La pentamidina intravenosa y ciertos venenos producen destrucción directa y permanente de las células β -pancreáticas. Otras sustancias disminuyen la acción insulínica, como los glucocorticoides y el ácido nicotínico. El interferón α produce anticuerpos

antiislotes pancreáticos y, en ocasiones, déficit de insulina. También son causa de hiperglucemia ciertos fármacos de uso frecuente, como las tiazidas o los antagonistas β -adrenérgicos. Las estatinas, ampliamente usadas en pacientes con DM, se han asociado con elevaciones de la glucemia y la HbA1c. El ensayo *JUPITER*, realizado en pacientes de alto riesgo vascular tratados con rosuvastatina, reveló además un aumento modesto pero significativo de la incidencia de DM. En un estudio publicado en el *British Medical Journal* en 2013 se describió un aumento de la incidencia de DM en pacientes sin antecedentes de DM con el uso de atorvastatina (cociente de riesgo 1,22, IC 95% 1,15-1,29) y simvastatina (cociente de riesgo 1,10, IC 95% 1,04-1,17). Este efecto puede no ser uniforme para los diversos fármacos del grupo, puesto que ensayos con pravastatina (*WOSCOPS*) y pitavastatina (*J-PREDICT*) han mostrado una posible reducción del riesgo diabetógeno.

CRIBADO DE LA DM

Aunque en muchos casos podemos predecir el desarrollo de DM tipo 1 mediante test genéticos, metabólicos e inmunológicos, el cribado no se recomienda actualmente debido al fracaso de las estrategias de prevención. Sin embargo, para la DM tipo 2 el cribado puede ser beneficioso tanto para el individuo como para la comunidad, al tratarse de una enfermedad de prevalencia elevada, que habitualmente se diagnostica tras una larga fase de latencia clínica durante la que frecuentemente se desarrollan complicaciones irreversibles; existe evidencia de que las intervenciones con dieta, ejercicio y/o fármacos pueden retrasar o impedir la progresión hacia la DM, y también de que el control intensivo y precoz de la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados minimiza las complicaciones metadiabéticas. Es poco práctico pretender el cribado de toda la población, por lo que sin descuidar la estrategia oportunista (medición de glucemia basal en pacientes que acuden a la consulta y se realizan analítica por otro motivo) es en principio deseable el cribado sistemático de los sujetos de alto riesgo (tabla 7). Para los pacientes sin factores específicos de riesgo se recomienda el cribado cada 3 años a partir de los 45 años de edad. Por su complejidad es dudoso que la SOG tenga una relación coste-efectividad adecuada para el cribado sistemático y debería reservarse para la confirmación del diagnóstico. La determinación mejor estudiada para el cribado poblacional es la glucemia basal (con umbral en 100 mg/dl, 5,6 mmol/l); con respecto al patrón de referencia (SOG estándar) tiene una sensibilidad > 80% y una especificidad > 90%). Actualmente también se admite el uso de HbA1c para el cribado (con umbral habitualmente establecido en 5,7%); sin embargo, solamente se ha establecido la validez de la prevención primaria de la DM tipo 2 mediante ensayos clínicos en pacientes diagnosticados de IG mediante SOG. Se han propuesto otros métodos (glucemia capilar, glucosuria), pero su validez es problemática.

Tabla 7. Sujetos con alto riesgo de diabetes mellitus para el cribado

Prediabéticos:

- Sujetos con IG
- Sujetos con GBA
- Sujetos con HbA1c $\geq$ 5,7%
- Mujeres con DMG previa

Pacientes con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), y factores de riesgo adicionales: sedentarismo

Familiares de primer grado con diabetes mellitus

Grupo étnico de riesgo (sujetos amerindios, afrocaribeños, sudasiáticos)

Mujeres con macrosomía fetal ($\geq 4,5 \text{ kg}$) en embarazo previo

Mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Hipertensión ($\text{PA} \geq 140/90$ o en tratamiento)

Dislipidemia con colesterol HDL bajo ($< 35 \text{ mg/dl}$, $0,90 \text{ mmol/l}$) o triglicéridos elevados ($> 250 \text{ mg/dl}$, $2,81 \text{ mmol/l}$)

Antecedentes de enfermedad cardiovascular

Otras condiciones asociadas con resistencia insulínica (obesidad grave, acantosis nigricans)

DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; HbA1c: hemoglobina glucosilada; GBA: glucemia basal alterada; HDL: lipoproteína de alta densidad (*high density lipoprotein*); IG: intolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S55-60.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;(Suppl 1):S81-90.
3. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de

- diabetes gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? Av Diabetol. 2010;26:139-142.
4. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes y embarazo. Guía asistencial (3.ª edición). Av Diabetol. 2006; 22:73-87.
 5. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EP, Pettitt DJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;20:148:766-775.
 6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33:676-682.
 7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003;26:3160-3167.
 8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-1197.
 9. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Ginebra, WHO 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
 10. World Health Organization. Screening for type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting. Ginebra, WHO 2003. WHO/NMH/MNC/03.1.