

Definición, clasificación clínica y diagnóstico de la diabetes mellitus

Ana de Santiago Nocito

1. Últimas evidencias

La *American Diabetes Association* (ADA), en su informe emitido en 1997 definió a la diabetes mellitus (DM) como un síndrome clínico dentro del cual se engloban diferentes entidades nosológicas. Este nuevo concepto de enfermedad diabética fue ratificado por la Organización Mundial de la Salud en 1998.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la población con diabetes mellitus. Existe evidencia de que la arteriosclerosis precede frecuentemente al diagnóstico de la diabetes. Por ello el informe de la ADA supuso un adelanto en el tiempo del diagnóstico gracias a la simplificación de los criterios. Así, con un conocimiento temprano de la enfermedad podemos ser más exigentes en la modificación de los factores de riesgo para reducir la morbilidad por esta patología.

Otro punto importante del informe es el cambio en la clasificación de la enfermedad. Se propone en ella que cada tipo de DM se defina según su etiología y no según su tratamiento. No obstante, tanto el informe de la ADA de 1997 como los posteriores, asumen que no siempre es posible con los conocimientos de los que ahora disponemos y es probable que en lo que hoy entendemos como diabetes mellitus tipo 2 se engloben grupos de pacientes heterogéneos, con características genotípicas y fenotípicas diferentes y distintos pronósticos y tratamientos.

2. Definición y clasificación de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas cuyo nexo en común es la hiperglucemia secundaria a un déficit de la secreción de la insulina, a un defecto de su actividad metabólica, o a ambos. Esta situación de hiperglucemia ocasiona complicaciones crónicas de tipo microvascular, macrovascular y/o neuropático que son comunes a todos los tipos de DM.

Por ello, para diagnosticar DM se usan criterios basados en la concentración plasmática basal de glucosa o en los resultados de la realización de pruebas de sobrecarga oral. Es el perfil epidemiológico y clínico el que, delatando un mecanismo etiopatogénico diferente, hace llegar al diagnóstico del tipo de enfermedad diabética. Este diagnóstico, en ocasiones, puede ser confirmado mediante marcadores inmunológicos u otras pruebas. La tabla 1 muestra la clasificación etiológica de la DM.

La **DM tipo 1** se define como un déficit absoluto de la secreción de insulina. Suele comenzar antes de los 40 años de edad, siendo el pico máximo de la incidencia a los 14 años. Las características clínicas de la enfermedad y su diagnóstico diferencial con respecto a la DM tipo 2 quedan resumidas en la tabla 2.

Existen dos subtipos de DM tipo 1 que difieren en su etiología, forma de presentación y frecuencia:

- DM tipo 1 idiopática:** En ella no existe evidencia de autoinmunidad y la etiología real de la enfermedad aún no es

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus (ADA 1997, OMS 1998)

1. Diabetes tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunomediada • Idiopática
2. Diabetes tipo 2	
3. Otros tipos específicos de diabetes	<ul style="list-style-type: none"> a) Defectos genéticos de la función de las células b <ul style="list-style-type: none"> - Cromosoma 12, HNF-1 alfa (MODY 3) - Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2) - Cromosoma 20, HNF-4 alfa (MODY 1) - DNA mitocondrial - Otros b) Defectos genéticos en la acción de la insulina <ul style="list-style-type: none"> - Insulinorresistencia tipo A - Leprechaunismo - Síndrome de Rabson-Mendenhall - Diabetes lipoatrófica - Otros c) Enfermedades del páncreas exocrino <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis - Traumatismos/pancreatectomía - Neoplasia - Fibrosis quística - Hemocromatosis - Pancreopatía fibrocalculosa - Otros d) Endocrinopatías <ul style="list-style-type: none"> - Acromegalia - Síndrome de Cushing - Glucagonoma - Feocromocitoma - Hipertiroidismo - Somatostatina - Hiperaldosteronismo (síndrome de Conn) - Otros e) Inducida por drogas o fármacos <ul style="list-style-type: none"> - Vacor - Pentamidina - Ácido nicotínico - Glucocorticoides - Hormona tiroidea - Diazóxido - Agonistas β-adrenérgicos - Tiazidas - α-interferón - Otros f) Infecciones <ul style="list-style-type: none"> - Rubeola congénita - Citomegalovirus - Otras g) Formas raras de diabetes mediadas por procesos inmunes <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Stiff-man - Anticuerpos antirreceptores de insulina - Otras h) Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Down - Síndrome de Klinefelter - Síndrome de Turner - Síndrome de Wolfram - Ataxia de Friedreich - Corea de Huntington - Distrofia miotónica - Síndrome de Lawrence-Moon-Bield - Porfiria - Síndrome de Prader-Willi - Otros
4. Diabetes mellitus gestacional	

Tabla 2. Características diferenciales entre la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

	DM TIPO 1	DM TIPO 2
Edad de aparición	Más frecuente en jóvenes	A partir de los 40 años
Forma de presentación	Brusca	Insidiosa
Síntomas	Síntomas clásicos de DM	Escasos
Peso	Normal	Un 80% son obesos
Predisposición genética	HAL: DR 3, DR 4, DQA	Polimorfismo genético sin relación con HLA
Factores ambientales	Virus, toxinas, estimulación autoinmune	Obesidad
Autoanticuerpos	Positivos entre el 50-85% de los pacientes	Positivos en un 10% de los pacientes
Insulinitis inicial	50-75% de los pacientes	No
Insulinemia	Descendida	Variable
Cetosis	Propensos	Rara vez
Tratamiento con insulina	Casi siempre indispensable, no responden a antidiabéticos orales	Inicialmente antidiabéticos orales. Pueden precisar insulina para mejorar el control metabólico

conocida. Es heredable, pero no está asociada al sistema HLA. Hay una insulopenia permanente con tendencia a la cetoacidosis episódica. Aparece en zonas africanas y asiáticas. Es poco frecuente.

2. **DM tipo 1 inmunomediada:** Es la más frecuente de la DM tipo 1. La destrucción de la célula β es mediada inmunológicamente de forma que aparecen marcadores serológicos detectables. En el 80-90% de los pacientes uno o más de éstos están presentes al diagnóstico:

- Anticuerpos frente a células del islote (ICAs)
- Anticuerpos frente a la insulina (IAAs)
- Anticuerpos frente al ácido glutámico decarboxilasa (GAD 65)
- Anticuerpos frente a fosfatasa de tiroxina (IA-2 y IA-2b)

La destrucción autoinmune de la célula β es más frecuente en pacientes con ciertos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA).

La **DM autoinmune en adultos (LADA)** se caracteriza por debutar después de los 35 años de edad. Estos pacientes pueden mantener cierto control metabólico con dieta o hipoglucemiantes orales, pero tan sólo durante pocos meses, pasando a precisar insulina para evitar la cetoacidosis. No presentan obesidad. La etiología es una insulopenia de origen autoinmune, con anticuerpos anti GAD elevados y en ocasiones ICAs elevados y anticuerpos anti IA2 negativos. Se ha demostrado la existencia de ciertos haplotipos HLA más susceptibles de padecer DM tipo LADA. Se calcula que representa el 50% de los diabéticos no obesos. La OMS ha reconocido a la DM tipo LADA como una entidad separada, pero este tipo de DM tipo 1 no está contemplado dentro de la clasificación etiológica de la ADA.

La **DM tipo 2** se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo y, generalmente, hiperglucemia. Es en este momento en el que puede existir un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes receptores tisulares (macroangiopatía), pero sin causar sintomatología que permita el diagnóstico clínico. Durante este periodo asintomático es posible demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono mediante una determinación de la glucemia plasmática basal o de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa. Por esta situación, en la DM tipo 2, los síntomas comienzan de forma más gradual que en la DM tipo 1. En fases tardías de la enfermedad, aparece el fracaso de la célula β con hipoinsulinismo e hiperglucemia.

El otro grupo con una prevalencia relativamente alta dentro de estas enfermedades es la diabetes del adulto de aparición en el joven denominada también en su abreviatura inglesa tipo **MODY (Maturity-onset diabetes of the young)**. En la clasificación de la ADA se incluye dentro del grupo "otros tipos de diabetes". En él se agrupan defectos monogénicos en la función de las células β que se heredan con carácter autosómico dominante. Se caracterizan por una alteración de la secreción de insulina, siendo la

Tabla 3. Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	GLUCEMIA BASAL (MG/DL)	GLUCEMIA AL AZAR (MG/DL)	GLUCEMIA TRAS UNA TTOG
Normal	< 100	-	< 140
Tolerancia alterada a la glucosa	-	-	140-199
Glucemia basal alterada	100-125	-	
Diabetes	≥ 126	≥ 200 junto a sintomatología de hiperglucemia	≥ 200

American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005, 28 (Suppl 1): S37-S42.*

acción de la insulina normal o estando mínimamente disminuida. El diagnóstico suele realizarse antes de los 25 años. En la actualidad se conocen varias mutaciones de diferentes genes asociados con esta enfermedad.

La DM es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes. Su prevalencia se ha visto incrementada a lo largo de este siglo en los países industrializados tanto por el cambio de hábitos de vida como por el aumento de la esperanza vital de la población. Por ello muchos autores hablan metafóricamente de epidemia o endemia diabética a la hora de analizar su elevado coste, tanto en términos de morbilidad como en la mortalidad que de ella se deriva.

La prevalencia de diabetes mellitus en el mundo occidental oscila entre el 5 y el 10%. De ellos, un 0,2% corresponderían a diabéticos tipo 1. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia son muy variables según el tipo de estudio. En la literatura se denomina prevalencia de DM conocida a la diagnosticada por el médico durante la atención clínica habitual. La prevalencia teórica es la obtenida mediante rastreo sistemático de una población con glucemias basales venosas o con pruebas de sobrecarga oral de glucosa. La prevalencia teórica es más elevada que la conocida ya que sobrevalora los datos. Se calcula que la prevalencia teórica se corresponde aproximadamente con el doble de la conocida.

3. Diagnóstico de diabetes mellitus

Por definición se considera diabético a aquella persona que cumpla los requisitos que exponemos a continuación. Estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día distinto excepto que el paciente presente una hiperglucemia con descompensación metabólica aguda:

- 1.- Síntomas clásicos de DM y una glucosa plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl. Hiperglucemia casual se define como la que aparece en cualquier momento del día sin considerar el tiempo desde la

última comida. Los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

- 2.- Glucemia plasmática basal mayor o igual a 126 mg/dl. La glucemia plasmática basal se define como aquella que se realiza con ausencia de ingesta calórica de al menos ocho horas.
- 3.- Resultado del test de tolerancia oral de glucosa con 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl. El test debe realizarse según describe la Organización Mundial de la Salud, utilizando 75 g de glucosa disueltos en 400 ml de agua. Este criterio no está recomendado para el uso clínico rutinario.

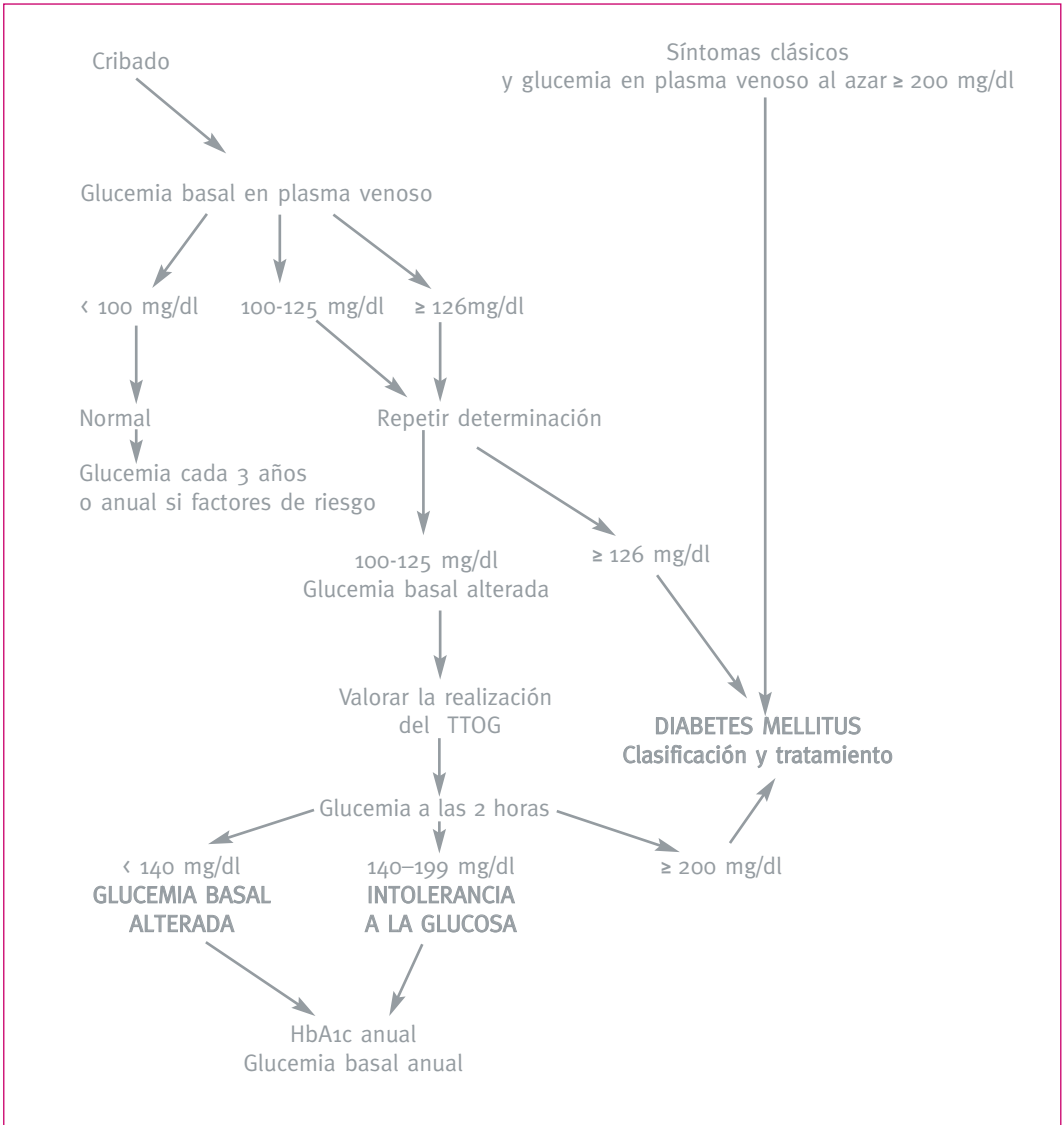
Existen unos estadios previos al diagnóstico de diabetes en los que las cifras de glucemia basal están alteradas generalmente como resultado de un estado de insulino-resistencia inicial. Se engloban en la categoría de **homeostasis alterada a la glucosa**. Estos pacientes suelen ser obesos, tienen un mayor riesgo de desarrollar DM que la población general y un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares. No suelen presentar alteraciones microvasculares. Distinguimos dos formas clínicas:

- 1.- **Glucemia basal alterada:** La presentan aquellos pacientes cuya glucemia está entre 100 y 125 mg/dl
- 2.- **Intolerancia a la glucosa:** La presentan aquellos pacientes que, tras un test de tolerancia oral a la glucosa presentan glucemia basal inferior a 126 mg/dl y glucemia a las dos horas de la sobrecarga entre 140 y 199 mg/dl.

La tabla 3 resume los diagnósticos de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

En el algoritmo de la página 11 describimos las recomendaciones para establecer el diagnóstico de DM. El cribado de diabetes

Algoritmo diagnóstico de la DM



Mediavilla Bravo JJ. Abordaje de la diabetes en Atención Primaria. Madrid: Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista y Scientific Communication Management, SL; 2004

Tabla 4. Población con riesgo elevado de padecer DM

- 1.- Pacientes mayores de 45 años con sobrepeso diagnosticándose éste si el índice de masa corporal es $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$
- 2.- Pacientes de cualquier edad que presentan un factor de riesgo de padecer DM. Éstos son:
 - a.- Antecedentes de DM gestacional, tolerancia alterada a la glucosa o glucemia basal alterada
 - b.- Mujeres con hijos macrosómicos (peso al nacer mayor de 4,5 Kg)
 - c.- Situaciones clínicas que se asocian a resistencia a la insulina (ovario poliquístico, acantosis nigricans)
 - d.- Hipertensión arterial
 - e.- Dislipemia
 - f.- Hábito sedentario
 - g.- Enfermedad cardiovascular
 - h.- Historia familiar de DM en familiar de primer grado
 - i.- Pertenencia a un grupo étnico de alta prevalencia de DM enfermedad cardiovascular

en la población general no está indicado. Sólo debe hacerse en individuos que presentan un riesgo elevado de padecer la enfermedad recomendándose en ellos la realización de una glucemia basal venosa cada 3 años o más frecuentemente si coexisten varios factores de riesgo (tabla 4).

Como vemos en la tabla 4, hay diversos factores que se asocian con un mayor riesgo de padecer DM tipo 2. De ellos, los más importantes son la edad, la raza, determinados factores genéticos y factores ambientales como la obesidad y el sedentarismo. De todos ellos la obesidad es el factor de riesgo más estrechamente ligado a la DM tipo 2.

Edad como factor de riesgo diabético

La DM tipo 2 es rara en menores de 40 años y su prevalencia aumenta progresivamente con la edad. En la población de Framingham, la prevalencia de DM conocida en mayores de 65 años es de alrededor del 12,5%. Este aumento de la prevalencia con la edad se atribuye a la paulatina disminución de la secreción de las células b pancreáticas y al aumento de la resistencia periférica a la insulina.

Raza y características genéticas

Hay grandes diferencias geográficas y étnicas en la prevalencia de la DM tipo 2. Estas diferencias se mantienen pese a cambios del estilo de vida por emigración, lo que sugiere que puedan existir bases genéticas que influyan en la patogenia de la enfermedad. Un ejemplo de la diferente prevalencia de diabetes en etnias distintas queda ilustrado en las diapositivas disponibles en el CD adjunto.

Obesidad como factor de riesgo diabético

La obesidad es el factor de riesgo de mayor relevancia en el desarrollo de DM tipo 2. Diversos estudios epidemiológicos demuestran que aproximadamente un 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos en el momento del diagnóstico. La incidencia de DM en los individuos obesos es de 3 a 4 veces mayor que en los individuos delgados. En personas obesas existe un riesgo progresivo de desarrollar diabetes a medida que aumenta el IMC. Las personas con un IMC > 27,9 tienen un riesgo siete veces superior de llegar a ser diabéticos en algún momento. El incremento de peso en edad adulta se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2. La disminución de peso, aunque sea moderada, se asocia a una mejoría de la esperanza de vida en los pacientes con DM tipo 2.

Lectura recomendada

- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997, 21(Suppl 1): S5-S16.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005, 28 (Suppl 1): S37-S42.
- Fuster V, Ross R, Topol EJ. Aterosclerosis y enfermedad coronaria. 1.ª ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, S.A.;1997.
- Mediavilla Bravo JJ. Abordaje de la diabetes en Atención Primaria. Madrid: Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista y Scientific Communication Management, SL;2004.
- Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1553-1560.
- Toquero de la Torre F, Zarco Rodríguez J. Guía de buena práctica clínica en diabetes tipo 2. Madrid: IM&C, SA;2003.
- World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.