

Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus

Ignacio Conget^a

^a Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

Palabras clave

Diabetes mellitus. Clasificación. Diagnóstico. Patogenia.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas en algún momento de su historia natural. En aquellos casos en que los síntomas son floridos, persistentes y las cifras de glucemia suficientemente elevadas, el diagnóstico es obvio en la mayoría de ocasiones. Pero no debemos olvidar que, en muchos casos, el diagnóstico se realiza en sujetos asintomáticos y a través de una exploración analítica de rutina. La prevalencia de la DM, sus complicaciones específicas y la presencia de otras entidades que suelen acompañarla hacen de la enfermedad uno de los principales problemas sociosanitarios en la actualidad. El crecimiento exponencial de la información disponible sobre la historia natural de la DM, de su etiología y del conocimiento de la fisiopatología de sus complicaciones crónicas ha obligado a que, en los últimos años, se revisaran los criterios diagnósticos de esta entidad y se reclasificaran los diferentes procesos que en ella se incluyen. La revisión de los criterios diagnósticos y de la clasificación de la enfermedad se llevó a cabo en 1997 y 1998 en sendos documentos consensuados por los comités de expertos de la American Diabetes Association y de la Organización Mundial de la Salud. El hecho de que algunos participantes de ambos comités fueran comunes hace que las recomendaciones finales y las conclusiones de ambos grupos sean, aunque con pequeños matices, muy similares. La clarificación de los criterios diagnósticos y la mejor clasificación de cada una de las personas afectadas por la DM debe permitirnos en el futuro elegir mejor entre las diferentes opciones de tratamiento y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Artículo

INTRODUCCION Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

A tenor de las cifras que caracterizan a la diabetes mellitus (DM) en general y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en particular (la forma más frecuente de DM), ésta supone hoy día un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud. Si tenemos en cuenta las connotaciones propias de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), las peculiaridades de su tratamiento, el impacto que genera el diagnóstico de esta enfermedad y que más del 50% de los casos nuevos se diagnostican en la edad pediátrica, es fácil entender que, aunque esta entidad solamente suponga uno de cada 10 casos de diabetes, su importancia real es mucho mayor que los números que la representan. En el caso de la DM2, sus números hablan por sí solos. Se calcula que en los EE.UU. su prevalencia es de un 6,6% entre los 20 y 74 años y que probablemente aumentará hasta el 10% en la próxima década¹. En Cataluña, en un reciente estudio llevado a cabo en sujetos con edades comprendidas entre los 30-89 años esta cifra alcanza el 10%, y el 40% de los individuos diagnosticados durante el estudio desconocían su condición de diabéticos². En Aragón esta cifra ronda el 6,1%³. En términos absolutos podríamos decir que, en nuestro país, la DM2 afecta a alrededor de 2.000.000 de personas. Debemos tener en

cuenta, además, que las opiniones más optimistas consideran que estas cifras sufrirán durante este siglo un aumento exponencial que afectará no sólo al orbe occidental y que en el año 2010 alcanzará a 215 millones de individuos. Asimismo, sabemos que un 50% de los sujetos con DM2 tienen hipertensión arterial y que un porcentaje similar presenta dislipidemia, ambos reconocidos factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, en el momento del diagnóstico el 40% de los pacientes presenta algún tipo de macroangiopatía ya establecida. En el mismo contexto, un 35% presenta micro o macroalbuminuria y un 15% retinopatía establecida, es decir, alguna de las formas en las que se manifiesta la temible enfermedad microvascular característica de la DM⁴. En cuanto al coste económico, las cifras son, si cabe, aún más elocuentes. El sistema sanitario norteamericano dedica el 14% de su presupuesto anual al tratamiento de la DM2 y sus complicaciones tardías. El tratamiento de la DM2 y sus complicaciones supone en Canadá un coste de 7-10 billones de dólares anuales. En la Unión Europea, el gasto médico directo anual de los pacientes con DM2 es de 29 billones de euros. De esta cantidad, únicamente el 3,5% se destina a la medicación hipoglucemiante. La presencia de complicaciones micro o macrovasculares duplican el gasto sanitario y la coexistencia de ambas lo triplican.

Todos estos datos, y las consecuencias directas que tiene la enfermedad para el propio paciente, hacen de la DM, sin duda alguna, uno de los principales problemas sociosanitarios en la actualidad.

El diagnóstico de la diabetes mellitus y otras categorías de alteración de la tolerancia a la glucosa

Hasta que, a finales de los años setenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el National Diabetes Data Group (NDDG) no decidieron clarificar los criterios diagnósticos de la DM y otras alteraciones del metabolismo hidrocabonado, la situación podía calificarse de incierta, no sólo en cuanto a los criterios diagnósticos, sino también en lo que respecta a la nomenclatura empleada^{5,6}. Después de 1985, y tras diversas adaptaciones, la situación se clarifica y unifica en cuanto a los puntos de corte de glucemia elegidos, tanto en situación basal como tras el estímulo con una sobrecarga de glucosa oral⁷. Sin embargo, el devenir de los años ochenta y noventa proporciona un crecimiento exponencial en la información disponible sobre la historia natural de la DM, en la de sus diferentes etiologías y en el conocimiento de la fisiopatología de sus complicaciones crónicas. Todo ello obliga a efectuar una nueva revisión de los criterios diagnósticos de esta entidad y una reclasificación de los diferentes procesos que en ella se incluyen, incorporando sus bases etiológicas. Esta profunda revisión de los criterios diagnósticos y de la clasificación de la DM se lleva a cabo en 1997 y 1998 en sendos documentos consensuados por los comités de expertos de la ADA (American Diabetes Association) y de la OMS^{8,9}. Afortunadamente, el hecho de que algunos participantes en ambos comités fueran comunes hace que las recomendaciones finales y las conclusiones de ambos grupos sean, aunque con pequeños matices, muy similares.

La definición

Por DM entendemos aquella alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, en la sensibilidad a la acción de la hormona o bien en ambas en algún momento de su historia natural.

El diagnóstico

Teniendo en cuenta las consecuencias que puede tener para el individuo afectado, el clínico debe ser certero a la hora de establecer el diagnóstico de DM. En el caso de que los síntomas sean floridos y persistentes y las cifras de glucemia suficientemente elevadas, el diagnóstico será obvio en la mayoría de ocasiones. Pero no debemos olvidar que, en una gran parte de los casos, el diagnóstico lo efectuaremos en personas asintomáticas y a través de una exploración analítica de rutina.

Diabetes mellitus

El diagnóstico de DM puede establecerse ante las siguientes situaciones (tabla 1): *a*) glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta) y síntomas de DM (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso); *b*) glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 h, o *c*) glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse según la descripción de la OMS (1985), con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.



Cabe señalar que, en ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, los criterios deben repetirse (cualquiera de ellos) en una segunda ocasión.

El cambio de punto de corte de GPA a ≥ 126 mg/dl (anteriormente 140 mg/dl) se basa en el hecho de que: *a*) éste es el equivalente (estudios de base poblacional) al punto de corte que se obtiene al diagnosticar diabetes mediante una glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en una PTOG; *b*) representa un mejor punto de corte a la hora de separar la distribución bimodal que tiene la GPA en la población, y *c*) en varios estudios esta cifra marca el punto de inflexión a la hora de establecer el riesgo de microangiopatía.

Mientras que la PTOG no se recomienda como método rutinario de diagnóstico en la práctica diaria en las recomendaciones de la ADA, la OMS aboga por mantener su realización en tanto que algunos de los sujetos diagnosticados mediante la GPA pueden ser diferentes a aquellos en los que el diagnóstico se ha establecido mediante una PTOG. Además, cabe señalar que la frecuencia de DM es inferior al aplicar los criterios de la ADA y, de hecho, alrededor de un 30% de los sujetos (estudios de población europea) con una GPA no diabética cumplen criterios de DM una vez realizada la PTOG^{10,11}.

Categorías intermedias entre la normalidad y la diabetes mellitus

Se consideran situaciones entre la normalidad y la DM; no suponen una clase en sí mismas dentro de la clasificación de la DM, sino que constituyen estadios intermedios dentro de la historia natural de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. En general se reconocen como situaciones de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular¹². El hecho de que la categoría «glucemia alterada en ayunas» (GAA) sea de reciente cuño no permite afirmar con rotundidad las características evolutivas de los sujetos con GAA¹³.

Dentro de esta situación se reconocen dos entidades (tabla 1):

1. La tolerancia disminuida a la glucosa (TDG) se define a través de la realización de una PTOG, si la glucemia plasmática a las 2 h es ≥ 140 y < 200 mg/dl. La PTOG define como tolerancia normal a la glucosa una glucemia plasmática a las 2 h < 140 mg/dl.

2. En las recomendaciones efectuadas en 1997, la ADA introduce la categoría GAA como aquella situación en donde la GPA es ≥ 110 y < 126 mg/dl. La GPA normal sería aquella < 110 mg/dl.

Desde la introducción de esta nueva categoría (GAA), mucho se ha escrito entre la supuesta concordancia entre GAA y TDG, y cada vez son más los estudios que demuestran que no son entidades equivalentes en cuanto a su trascendencia y pronóstico¹¹. Es evidente que la respuesta a la PTOG de los sujetos con GAA es heterogénea (normal, TDG y DM). Podemos afirmar que un elevado porcentaje de individuos con GAA tiene una TDG concomitante, pero que muchos sujetos, pese a tener una glucemia normal (< 110 mg/dl), pueden presentar también una TDG y, por ende, un riesgo incrementado de padecer DM^{14,15}.

En resumen, podemos afirmar que, mientras las guías diagnósticas siguen utilizando umbrales glucémicos asociados con un riesgo incrementado de padecer enfermedad microvascular a la hora de definir DM, la mayor parte de la morbimortalidad de esta afección está asociada a la enfermedad macrovascular y a las complicaciones que de ésta se derivan. En general, existe consenso a la hora de afirmar que la glucemia posterior a una PTOG determina mejor el riesgo de enfermedad cardiovascular y que, por tanto, la evaluación metabólica únicamente en ayunas puede ser insuficiente.

Diagnóstico de la diabetes gestacional

Por diabetes gestacional (DG) se entiende toda aquella alteración del metabolismo hidrocarbonado que se diagnostica por vez primera durante el embarazo. Los criterios para su diagnóstico han variado a lo largo de los últimos años y aún hoy día existen diversas recomendaciones al uso.

El grupo español de diabetes y embarazo adoptó en el año 2000 unos criterios parecidos a los promulgados por la ADA^{16,17}. Estos criterios establecen la realización de una prueba de cribado (test de O'Sullivan con 50 g de glucosa e independientemente de la presencia o ausencia de período de ayuno previo), que consiste en la

valoración de la glucemia al administrar 50 g de glucosa por vía oral. La prueba es positiva cuando la glucemia plasmática es ≥ 140 mg/dl. Esta prueba debe realizarse de manera universal a toda gestante en el segundo trimestre (24-28 semanas) y en el primero si existen factores de riesgo, como historia de macrosomía fetal, polihidramnios, historia familiar de DM, DG previa, TDG, obesidad o en mujeres con edad ≥ 35 años. La prueba que confirmará el diagnóstico de DG será una PTOG con 100 g de glucosa oral (extracciones para glucemia a 0, 1, 2, 3 h). Esta prueba será positiva si 2 valores son $\geq a$ 0 = 105, 1 h = 190, 2 h = 165 y 3 h = 145 mg/dl.

Existe otra guía de diagnóstico con menos experiencia (OMS) que no incluye la prueba de cribado y que se basa en la realización de una PTOG con 75 g de glucosa oral entre las semanas 24 y 28 de gestación, con extracciones para glucemia en los tiempos 0 y 2 h, y que se basa en los criterios de valoración de la PTOG expuestos anteriormente para el diagnóstico de DM o TDG en la población general (glucemia 0 ≥ 126 o glucemia a las 2 h ≥ 140 mg/dl)⁹.

Teniendo en cuenta que la DG constituye un antecedente de riesgo para desarrollar una futura DM se aconseja, además, que a las pacientes con una DG previa se les realice una evaluación de la tolerancia a la glucosa una vez finalizado el embarazo mediante una PTOG con 75 g de glucosa¹⁸.

Recomendaciones para el cribado de la diabetes mellitus

En su documento de 1997, la ADA establece la recomendación de efectuar el cribado de diabetes en sujetos asintomáticos y sin diagnóstico previo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa en dos supuestos⁸:

1. En todos aquellos sujetos con una edad > 45 años. Si el resultado es normal debería repetirse cada 3 años.

2. El cribado deberá realizarse a edades inferiores o con más frecuencia (anual) en los siguientes sujetos:

- obesos ($IMC \geq 27$ kg/m² o peso $\geq 120\%$ del peso ideal);
- familiares de primer grado de sujetos con diabetes;
- historia clínica de DG o macrosomía;
- historia clínica de hipertensión arterial;
- valores de cHDL ≤ 35 mg/dl y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl, y
- alteraciones previas de la homeostasis de la glucosa en forma de TDG o GAA.

Para realizar el cribado se aconseja la valoración de la glucemia plasmática en ayunas. Según estas recomendaciones, la realización de una PTOG puede considerarse en protocolos específicos de estudio o bien en el cribado de sujetos con especial riesgo de desarrollar una diabetes.

Clasificación de diabetes mellitus y su etiopatogenia

Si alguna característica define el nuevo intento clasificatorio de la DM es su intención de reunir tintes etiológicos. Los antiguos y confusos términos de DM insulín dependiente y no insulín dependiente desaparecen y se conservan los de DM tipo 1 y tipo 2. Los otros dos tipos de DM incluidos en la clasificación hacen referencia a: a) otros tipos específicos de diabetes asociados a defectos genéticos de la célula β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, infecciones, formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad, y b) a la DG. Cabe señalar que la asignación de un paciente a uno u otro tipo de DM puede no ser una tarea fácil. Su catalogación puede depender, entre otros factores, de las circunstancias en que se produzca el diagnóstico, de la precocidad del mismo, de la intensidad inicial de la hiperglucemia y de la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes. Del mismo modo, debemos tener siempre presente que la DM no es un proceso inerte sino que constituye una entidad en continua evolución. Así, su severidad puede mantenerse, mejorar o empeorar, y el grado de control metabólico estar íntimamente ligado a la propia historia natural de la enfermedad o al tratamiento considerado como idóneo en cada momento^{8,9}.

Diabetes mellitus tipo 1

Esta forma de DM corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil. En la clasificación actual la DM1 se subdivide en dos subtipos, a saber, la DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática.

Diabetes mellitus tipo 1A

Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con diabetes presenta este tipo de DM. En nuestro país se diagnostican alrededor de 10 nuevos casos por 100.000 habitantes al año. Cabe señalar que, aunque el pico de nuevos casos se produce entre los 10-12 años, la mitad de los mismos se diagnostican en pacientes mayores de 15 años.

Nos encontramos frente a una enfermedad inmunoinflamatoria crónica en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados¹⁹. En ella, y tras un período preclínico de duración variable, en el que el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinoopenia y la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una irrefrenable tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena. Aunque en el momento del diagnóstico la presencia de obesidad es un hecho infrecuente, la presencia de la misma no descarta en ningún modo la posibilidad de una DM1 A. Sin embargo, frente a esta forma clásica de presentación más o menos abrupta y tanto más frecuente cuanto menor es la edad en el momento del diagnóstico, hoy día sabemos que también puede diagnosticarse una DM1 de características autoinmunes en personas de más de 35-40 años, en las que la presentación clínica puede estar mucho más solapada y no necesitar insulina en el momento del diagnóstico, pero que indefectiblemente precisarán este tipo de tratamiento conforme evolucione y descienda la capacidad para secretar insulina. Hoy día, este tipo de DM se conoce como DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*)²⁰.

Como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, el proceso resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos y, como en gran parte de ellas, en la DM1 A poco conocemos de los factores ambientales desencadenantes (virus tipo Coxsackie, fragmentos de proteínas de la leche de vaca, entre otros, etc.) y únicamente conocemos algo de los factores genéticos que hacen susceptible a un determinado individuo a padecer la enfermedad. Alrededor de un 30% de riesgo para padecer la enfermedad se asocia a la presencia de determinados haplotipos en la región que codifica para los genes HLA en el cromosoma 6, y en especial con los alelos HLA DR y DQ.

Con independencia de que exista una determinada susceptibilidad genética que predispone a desarrollar una DM1 A, en la práctica clínica diaria debemos tener en cuenta que en el 70-80% de casos en los que se diagnostica un nuevo caso de la enfermedad, no existen antecedentes familiares de la misma^{21,22}.

En el 80-85% de los pacientes con DM1 A podemos detectar algún marcador serológico en forma de autoanticuerpos contra el islote pancreático (ICA), contra la insulina (anticuerpos antiinsulina), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anticuerpos anti-GAD) y contra la tirosinofosfatasa (anticuerpos anti-IA-2). La ausencia de los mismos en alrededor del 10-15% de los pacientes no descarta el diagnóstico de la enfermedad. En los enfermos con DM1 A puede detectarse la presencia de autoinmunidad frente a otros tejidos, destacando la presencia de anticuerpos antitiroideos en un 25% de los pacientes^{23,24}.

Diabetes mellitus tipo 1B o idiopática

Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico. Como contraposición a la DM1 A, describe a aquellos pacientes con insulinoopenia inicial, tendencia a la cetosis o cetoacidosis, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición⁸. Cabe señalar que la insulinoopenia puede ser fluctuante a lo largo de la enfermedad, pero que en algunas poblaciones (japonesa) puede tener un carácter fulminante²⁵. Inicialmente, y con un fuerte componente familiar, se ha descrito como más frecuente en la población afroamericana, asiática o hispana estadounidense²⁶. Hoy día existen pocos datos sobre su existencia y características en nuestra población.

Diabetes mellitus tipo 2

En este caso, esta forma de DM corresponde a lo que anteriormente se denominaba diabetes mellitus no insulino dependiente o del adulto (por encima de los 40 años). El carácter no insulino dependiente de la enfermedad únicamente hacía referencia al tratamiento requerido a lo largo de la historia natural de la enfermedad, con la consiguiente confusión. En nuestros días sabemos, además, que cada vez son más frecuentes los casos de DM2 diagnosticados en jóvenes, adolescentes y niños. La DM2 supone el 80-90% de todos los casos de DM, afecta a un 6-10% de la población española y constituye, como ya hemos comentado en la introducción, un problema sociosanitario y económico de primera magnitud y que en los próximos años va a adquirir características epidémicas, sobre todo en los países occidentales.

La importancia relativa de los defectos en la secreción de insulina o en la acción periférica de la hormona en la aparición de la DM2 ha sido, sigue y seguirá siendo motivo de debate. Teniendo en cuenta la íntima relación que guardan secreción de insulina y sensibilidad a la acción de la hormona en el complicado control de la homeostasis de la glucosa, es prácticamente imposible disecar por separado la contribución de cada una de ellas a la etiopatogenia de la DM2. Además, debemos tener en cuenta que ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la fisiopatología de la enfermedad, no sólo según la población estudiada, sino también según el período evolutivo de la misma (fig. 1)²⁷. Por otro lado, la expresión fenotípica de los defectos genéticos que condicionan las alteraciones en la secreción de insulina y en su acción periférica se encuentra modulada por diversos factores ambientales, muchos de ellos consecuencia directa de estas propias alteraciones. Ante esta compleja situación, y con buen criterio, la nueva clasificación de la DM de la ADA elude la discusión bizantina y propone que en la DM2 coexisten ambos defectos, pero que prevalecerá uno u otro según los casos. En las situaciones en las que predomina la resistencia a la insulina, la masa de células β sufre una transformación capaz de aumentar su oferta de insulina y compensar la excesiva y anómala demanda. Sea cual sea el defecto inicial en la patogenia de la DM2, es obvio que el fracaso de la célula beta pancreática es una condición *sine qua non* en el desarrollo final de la enfermedad y en su presentación clínica²⁸⁻³⁰.

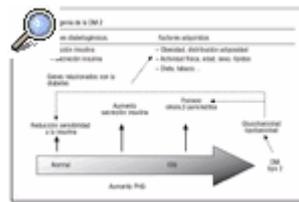


Fig. 1 . Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2. PHG: producción hepática de glucosa; IOG: tolerancia disminuida a la glucosa.

La presentación clínica de la DM2 puede ser muy diversa. Podemos diagnosticar una DM2 en una analítica de rutina o de cribado de la enfermedad. Puede presentarse con la sintomatología típica de la hiperglucemia. Pero, desafortunadamente, en una gran parte de los casos el diagnóstico ha pasado desapercibido durante años ante la ausencia de sintomatología acompañante y ante su tórpida evolución, y en el momento de reconocer por primera vez la enfermedad son ya evidentes las lesiones propias de algunas complicaciones crónicas de la enfermedad.

En resumen, podemos afirmar que existe una serie de premisas que caracterizan la patogenia de la DM2 en las que la mayoría de autores empiezan a ponerse de acuerdo:

- Nos hallamos frente a una entidad con una fisiopatología y traducción clínicas heterogéneas.
- Se encuentra determinada por componentes genéticos y ambientales (dieta occidental, sedentarismo, etcétera).
- Su herencia es claramente poligénica, lo que significa que es necesaria la presencia de varias anomalías genéticas para que aparezca.
- En su historia natural no debemos confundir entre aquellos determinantes genéticos diabetogénicos: esenciales, específicos de diabetes pero no suficientes por sí solos para generar la enfermedad (genes que determinan defectos en la sensibilidad a la insulina y genes que determinan defectos en la secreción de insulina) y aquellos determinantes genéticos relacionados con la diabetes: no esenciales, no específicos de diabetes pero relacionados con ella y no suficientes por sí solos para producir la enfermedad (obesidad, distribución de la adiposidad, longevidad, etc.).

- Los defectos en la sensibilidad y en la secreción de insulina suelen coexistir, ambos son fenómenos importantes en la fisiopatología de la enfermedad y se encuentran determinados genéticamente de forma directa y modulados por factores adquiridos.

- Una gran proporción de los pacientes con DM2 son obesos (80%) y la obesidad, especialmente la de localización abdominal, genera *per se* resistencia a la insulina y está bajo control genético. Sin embargo, la DM2 también puede diagnosticarse en sujetos no obesos, especialmente en ancianos.

Otros tipos específicos de diabetes mellitus

Bajo este epígrafe se engloba una serie de entidades de fisiopatología muy polimorfa. La forma de presentación de estos tipos de DM variará enormemente dependiendo de la causa subyacente. En la mayoría de ellas, la historia familiar, los antecedentes patológicos acompañantes y de la medicación recibida nos ayudará a su identificación. De manera global se caracteriza, en comparación con la DM 1 y la DM 2, por suponer, en su conjunto, menos del 10% de casos DM. Individualmente, algunas formas son en extremo raras. Así pues, haremos mención únicamente a algunas de ellas, y más en concreto a la DM tipo MODY.

Diabetes tipo MODY

La diabetes tipo MODY, acrónimo que corresponde a *maturity onset diabetes of the young*, es una forma de diabetes monogénica caracterizada por una transmisión autosómica dominante, por presentar un inicio temprano y por asociarse a defectos de la célula β que limitan la secreción de insulina. La diabetes tipo MODY afectaría, aproximadamente, al 5% del total de pacientes con DM.

En contraposición con las descripciones efectuadas inicialmente, en las que se describía la diabetes tipo MODY como una entidad homogénea y, en general, con buen pronóstico para los pacientes afectados, hoy día sabemos: *a*) que se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista genético, metabólico y clínico, y *b*) la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes tipo MODY, en algunos casos, puede asemejarse a la observada en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2.

Hoy día se han descrito 5 tipos (únicamente tres incluidos en la clasificación ADA 1997) (tabla 2) de diabetes tipo MODY, asociadas a mutaciones en diferentes localizaciones cromosómicas, a saber: en el gen que codifica para la enzima glucocinasa (MODY 2), factor nuclear hepático 1 α (MODY 3), factor nuclear hepático 4 α (MODY 1), factor nuclear hepático 1 β (MODY 5) y en el factor promotor de la insulina 1 (MODY 4)³¹. Las formas más frecuentes, incluyendo nuestro medio, son MODY 2 y 3³². Los pacientes con MODY 2 presentan desde edades tempranas una hiperglucemia discreta que se mantiene estable a lo largo de la vida y que raramente requiere tratamiento farmacológico. La evolución de la enfermedad se asocia de manera excepcional a complicaciones específicas de la diabetes. En el caso de MODY 3 existe un progresivo deterioro de la tolerancia a la glucosa desde la pubertad, muchas veces sintomático y que en los dos tercios de los casos requiere el uso de antidiabéticos orales o insulina para el control metabólico de la enfermedad. En los pacientes con este tipo de diabetes se presentan con frecuencia complicaciones crónicas asociadas a la diabetes³¹.



Correspondencia: Dr. D. Ignacio Conget.
Endocrinología y Diabetes. Hospital Clinic i Universitari. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
[Medline](#)
2. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:33-40.
[Medline](#)
3. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6.
[Medline](#)
4. UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
[Medline](#)
5. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
[Medline](#)
6. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus. Second Report. Technical Report Series 646. Geneva: WHO, 1980.
7. World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO study group. Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985.
8. 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: 1183-97.
[Medline](#)
9. 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.
10. Gabir MM, Hanson RL, Dabelza D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for hyperglucemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1108-12.
[Medline](#)
11. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetología* 1999;42:647-54.
[Medline](#)
12. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
[Medline](#)
13. Shaw JE, Zimmet P, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, et al. Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000;23:34-9.
[Medline](#)
14. Costa A, Ríos M, Fernández M, Gomis R, Conget I. The 1997 ADA diabetes diagnostic categories: impact on employees' annual medical examination. *Diabet Med* 1999;16:528-9.
[Medline](#)
[Artículo](#)
15. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
[Medline](#)
16. Pallardo Sánchez LF. Diagnóstico de la diabetes gestacional. En: Pallardo Sánchez LF, González González A, Quero Jiménez, editores. *Diabetes y embarazo*. Madrid: Grupo Aula Médica, S.A., 1999;p. 4-14.
17. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl. 1):S5-S19.
18. Costa A, Carmona F, Martínez S, Quinto L, Levy I, Conget I. Postpartum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:595-8.
[Medline](#)
[Artículo](#)
19. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994;15:516-42.
[Medline](#)
20. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 *Diabetes* with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-7.
[Medline](#)
21. Atkinson M, MacLaren NK. Mechanism of disease: the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2001;24:1014-8.
22. Nepom GT. Immunogenetics and IDDM. *Diabetes Rev* 1993;1:93-103.
23. Vidal J, Fernández M, Sesiolo G, Aguilera E, Casamitjana R, Gomis R, et al. Effects of nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:360-4.
[Medline](#)
24. Aguilera E, Morínigo R, Recasens M, Casamitjana R, Conget I. Autoantibody levels during the early

course of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1864-5.

[Medline](#)

25. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of Diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000;342:301-7.

[Medline](#)

26. Piñero-Pilona A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 Diabetes in Dallas, Texas. *Diabetes Care* 2001;24:1014-8.

[Medline](#)

27. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 Diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1997;5:177-269.

28. Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes, and the central nervous system. *Diabetologia* 1998;41:863-81.

[Medline](#)

[Articulo](#)

29. Ferranini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in NIDDM: problems and prospects. *Endocrine Reviews* 1998;19:477-90.

[Medline](#)

30. Costa A, Conget I. Prediabetes tipo II: de la susceptibilidad genética a la diabetes mellitus no-insulinodependiente. Detección y posibilidades de intervención terapéutica. *Endocrinología* 1996;43:73-5.

31. Hattersley AT, Ellard S, Shepherd M, et al. Phenotype-Genotype relationships in Maturity-Onset Diabetes of the young. Pág.16-35. En: Matschinsky FM, Magnuson MA, editors. *Molecular Pathogenesis of MODYs*. Karger, 2000;p. 16-35.

32. Costa A, Bescós M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesimalo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142:380-6.

[Medline](#)

0300-8932/© 2002 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fuente: <http://www.revespcardiol.org/es/diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus/articulo/13031154/>