

LA DIABETES MELLITUS

CONCEPTO, CLINICA, Y DIAGNOSTICO

M. López de la Torre Casares

Indice del texto

Indice del texto

CLASIFICACIÓN DE LA DM

DM TIPO 1.

DM TIPO 2

OTROS TIPOS ESPECIFICOS DE DM

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO Y GLUCOSA BASAL

ALTERADA

DIAGNOSTICO DE LA DM

ETIOPATOGENIA DE LA DM

ACCIONES METABÓLICAS DE LA INSULINA Y SU DEFICIENCIA

LA DM TIPO 1

LA DM TIPO 2

DM GESTACIONAL

CLINICA

DM TIPO 1

DM TIPO 2

LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA GESTACION

1.- DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL (DMPG)

2.- DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

OTROS TIPOS ESPECIFICOS DE DM

EVALUACION CLINICA DE LA DM

- Inicialmente

- En cada evaluación clínica

- Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa

- Programación y seguimiento de la diabetes en el embarazo

BIBLIOGRAFIA

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome que engloba un gran número de enfermedades cuyo nexo diagnóstico es la hiperglucemia. Como la hormona que tiene la mayor responsabilidad en la regulación del transporte de glucosa a los tejidos es la insulina, la hiperglucemia que define la diabetes refleja en última instancia una falta de dicha hormona o un problema de acción de la misma sobre los tejidos.

El nombre de diabetes (que significa "discurrir a través" o "atravesar") procede de la idea griega por la que todo el líquido que entraba al organismo de estos enfermos salía del cuerpo a modo de sifón o tubo, pasando directamente a la orina, lo cual subraya lo llamativo de dos de sus síntomas primordiales: la poliuria y la polidipsia.

Aunque la DM ha sido una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad, la historia moderna de la DM comienza con Thomas Willis en 1674, que reconoció el sabor dulce de la orina, como de azúcar o miel, comenzando el conocimiento de la diabetes mellitus por su química, además de por su clínica tal como se conocía hasta entonces.

El siguiente hito en la Historia fué terapéutico: el descubrimiento de la insulina y de los antidiabéticos orales. Antes del uso de la insulina, la diabetes mellitus era considerada una enfermedad incurable y en la mayoría de los casos mortal en más o menos tiempo. Los pacientes se solían morir por marasmo, consecuencia de la falta de la insulina.

Desde que Banting y Best lograron aislar en Toronto en 1921 extractos pancreáticos conteniendo insulina que mejoraron los niveles sanguíneos de glucosa de perros diabéticos, las perspectivas de salud para los pacientes diabéticos cambió radicalmente, sobre todo para la DM tipo 1, en la que es característica la deficiencia pancreática grave de insulina.

La aparición de los fármacos antidiabéticos orales a partir de la década de los 50 ha ampliado el arsenal terapéutico básico para la DM, en concreto la tipo 2, en la que la deficiencia pancreática de insulina es parcial, al menos inicialmente.

A lo largo de los próximos capítulos comprobaremos que la DM es una enfermedad muy frecuente, con el peligro de complicaciones específicas y de complicar otras patologías médico-quirúrgicas. Soporta un gasto sanitario muy importante tanto para tratarla bien como por los problemas que conlleva no tratarla adecuadamente, siendo con mucho mayores estos últimos.

El cálculo de la prevalencia de DM varía según los diferentes estudios en función de la metodología y criterios aplicados en la población estudiada. En nuestro país está en torno al 3-4% de la población (Leiva y cols, 1994). Estas cifras aumentan a algo más del 5% si incluimos pacientes diabéticos no conocidos y puede superar el 8% si limitamos el estudio a pacientes mayores de 65 años (Goday y cols, 1994), de forma similar al resto de Europa y Norteamérica. La prevalencia calculada para Asia es cuatro veces menor, lo que puede venir justificado por distintos factores ambientales, sin olvidar que la frecuencia de la DM aumenta con la edad y la obesidad (En los países con nivel socioeconómico más bajo la expectativa de vida es menor, y menor la frecuencia de obesidad). En África las cifras son intermedias. Por cuanto los criterios para el diagnóstico de la DM han sido modificados en 1997 por un Comité de Expertos reduciendo los umbrales del diagnóstico, es de esperar un aumento del número de pacientes diabéticos.

CLASIFICACIÓN DE LA DM

El National Diabetes Data Group (NDDG) aglutinó por primera vez en 1979 las diferencias de criterio para el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, llevando después de varias modificaciones a los criterios actuales, establecidos por el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus en 1997. Las diabetes mellitus se clasifican en Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus, y Diabetes Mellitus Gestacional (Tabla I). Estos tipos no tienen que ser mutuamente excluyentes y pueden coincidir en una misma persona.

DM TIPO 1.

En clasificaciones antiguas esta diabetes era sinónima de DM insulín-dependiente o DM juvenil, pero es preferible ir olvidando estos términos.

Consiste en una destrucción específica de las células secretoras de insulina (células beta de los islotes de Langerhans del páncreas). La mayor parte de los casos se relacionan con un problema autoinmune, si bien hay casos idiopáticos que no muestran signos de alteración inmunitaria.

La mayoría de los individuos recién diagnosticados de DM tipo 1 presentan una insulinitis, que se manifiesta por una infiltración linfocitaria pancreática por células mononucleares.

Su característica clínica fundamental es la aparición brusca de los síntomas, la dependencia de insulina desde el principio del proceso, y su tendencia a la cetosis.

La DM tipo 1 no es muy frecuente y tiene una distribución territorial peculiar y una tendencia a un debut estacional característica. En Europa presenta una incidencia más elevada en los países nórdicos (En Finlandia: 43/100.000 habitantes/año) con un gradiente Norte/Sur. En nuestro país tiene una incidencia de 11,3 casos de DM en niños menores de 15 años/100.000 hab/año; y una prevalencia de 0,3% de la población (Goday y cols, 1994).

Los debutantes de DM tipo 1 se acumulan en ciertos meses del año y en ciertos momentos de la vida: Es frecuente en invierno. Es rara en los primeros meses de vida, aumenta su incidencia rápidamente, y llega a un máximo entre los 11 y 15 años siendo mucho menos frecuente a partir de los 30 años, lo que ha convertido al rasgo "edad" en una característica importante de catalogación clínica del enfermo.

La DM tipo 1 tiene una cierta predisposición genética. Existen ciertas diferencias raciales de prevalencia que podrían ser justificadas por diferencias genéticas de susceptibilidad (baja incidencia en japoneses). Los gemelos univitelinos de pacientes con DM tipo 1 la padecen en un 30% de los casos, y es más frecuente entre hermanos que en la población general. Esto sugiere una predisposición genética sobre la que actúa un factor ambiental. Entre los rasgos genéticos que marcan esta predisposición se ha observado la mayor frecuencia de ciertos haplotipos del complejo mayor de la histocompatibilidad (HLA). Un hallazgo adicional es que gemelos monocigotos HLA-DR3/DR4 pueden padecer la DM tipo 1 más fácilmente que gemelos monocigotos que sólo tienen DR3 ó DR4.

Además de estas características epidemiológicas y genéticas propias de la DM tipo

1. existen otras anatomopatológicas, clínicas y genéticas (Tabla II).

DM TIPO 2

La DM tipo 2 ha tenido en antiguas clasificaciones los sinónimos de DM del adulto y DM no Insulín Dependiente. No tiene relación con antígenos HLA ni con problemas de índole inmunitario ni infeccioso conocidos, clínicamente presenta pocos síntomas referibles a alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y suelen ser de aparición progresiva. Estos pacientes no necesitan tratamiento insulínico para prevenir la cetonuria, al menos inicialmente (Tabla II). La DM tipo 2 aparece por un problema de resistencia tisular a la acción de la insulina asociado a un defecto más o menos evidente de la secreción de la misma.

La alteración morfológica del páncreas de un DM tipo 2 es muy variable, como probablemente habrá de serlo su etiología hoy por hoy nada clara.

Es con mucho el tipo de DM más prevalente. Más del 90% de todas las DM son del tipo 2. Por sexos predomina ligeramente en la mujer. Como es el tipo de diabetes más relacionada con el envejecimiento, la obesidad, y tiene mayor predisposición genética que la DM tipo 1, su prevalencia va en aumento.

El factor hereditario es incuestionable, por cuanto casi el 100% de los hermanos gemelos univitelinos de pacientes diabéticos tipo 2 acabarán por ser también diabéticos, así como más del 40% de los hermanos y gemelos no idénticos. Existen además ciertas poblaciones que padecen una gran incidencia de este tipo de diabetes en relación con sus orígenes étnicos, en concreto los Indios Pima de Arizona o los Nauruanos, habitantes de una pequeña isla del Pacífico (DM tipo 2 en más del 30% de individuos).

Podemos hablar de herencia poligénica. En casos familiares raros con patrones hereditarios concretos se han descubierto algunas mutaciones que todavía explican pocos casos. La acción de factores ambientales son incuestionables, entre ellos la obesidad y sus desencadenantes (sedentarismo, ingesta calórica).

OTROS TIPOS ESPECIFICOS DE DM

Hay síndromes genéticos asociados a DM sea por una alteración de la función de las células beta provocada por una mutación, sea por una dificultad para la acción de ésta (Tabla III).

Cualquier enfermedad pancreática capaz de destruir más del 75 al 80% del tejido pancreático endocrino puede conducir a una DM por falta de insulina (Tabla IV).

Toda patología que lleve al aumento de hormonas hiperglucemiantes tales como el cortisol, la hormona del crecimiento (hGH) o la adrenalina, aumentará los requerimientos de insulina. Estos mayores requerimientos hacen segregarse más cantidad de insulina por el páncreas hasta el momento en que éste se hace incapaz de sufragarlos, y se produce entonces la DM. Así ocurre en el hipercortisolismo (S. de Cushing), hipersomatotropismo (acromegalia) o de tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma) (Tabla IV). Por cuanto algunas de estas hormonas hiperglucemiantes se segregan en situaciones de stress importantes, como enfermedades graves, intervenciones quirúrgicas o traumatismos, todos ellos predisponen a la DM.

Cuando estas situaciones desencadenantes se solucionan también los niveles altos

de glucemia pueden volver a la normalidad. No obstante la falta de reserva pancreática de insulina, puede llevarle posteriormente a lo largo de su vida a DM, sea a consecuencia de un nuevo aumento de los requerimientos de insulina o de la reducción progresiva de la reserva pancreática.

Ciertos fármacos usados frecuentemente son hiperglucemiantes (Tabla V). Entre ellos los hay de acción hormonal, diuréticos, hipotensores, psicotropos, analgésicos, citostáticos, etc.

No todas estas situaciones tienen igual trascendencia clínica, por cuanto unos repercuten poco sobre el metabolismo hidrocarbonado, pero son de uso frecuentes (tiazidas), y otros tienen gran repercusión sobre el metabolismo hidrocarbonado (lipodistrofias) pero son más raros.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Durante el embarazo vamos a considerar diabéticas todas aquellas pacientes que tienen una diabetes mellitus o una intolerancia a los hidratos de carbono de tal entidad que pueda perjudicar la salud de la madre, el desarrollo de la gestación o sus resultados en cuanto a tener un hijo sano. Por tanto nuestro dintel para el diagnóstico la diabetes es inferior a la población general, y el porcentaje de embarazadas diabéticas será mayor que el de diabéticas en la población general. Existen dos circunstancias diferentes:

- Una paciente diabética se queda embarazada: Es la llamada Diabetes mellitus pregestacional (DMPG).
- Una mujer que no es diabética se queda embarazada, y se descubre a lo largo de su gestación una intolerancia a los hidratos de carbono: Es la Diabetes mellitus gestacional (DMG).

La mayoría de las DM gestacionales dejarán de ser diabéticas tras el embarazo, razón por la cual han de ser "reclasificadas" al final del mismo repitiendo los tests diagnósticos de DM seis semanas después.

INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO Y GLUCOSA BASAL ALTERADA

Cualquier valor que tomemos para definir la normalidad habrá de considerar a individuos no enfermos pero con glucemias anormales, que merecen vigilancia porque puedan evolucionar a la DM o bien tener algunas de las consecuencias negativas de este síndrome. En este grupo se incluyen:

- Los *intolerantes a los hidratos de carbono*. Su diagnóstico se hará en base a una respuesta glucémica anormal a una sobrecarga oral de glucosa.
- Los pacientes con *glucosa basal alterada* que tienen glucemias basales mayores de lo habitual, aunque en un rango no patológico.

DIAGNOSTICO DE LA DM

El diagnóstico de DM no es etiológico sino que refleja la situación bioquímica final (expresada en niveles glucémicos) a que conducen una serie de patologías diferentes. Aunque no se recomienda el screening de la diabetes en la población general, hay que solicitar determinaciones glucémicas a las personas con indicadores clínicos de alto riesgo (Tabla VI), además de las que presenten clínica sugerente de diabetes. Los criterios de vamos a exponer a continuación son válidos para cualquier situación y edad, exceptuando la gestación, que merecerá atención aparte.

Según el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus se consideran diabéticos aquellos individuos que reúnan al menos uno de los siguientes criterios (Tabla VII; Fig 1):

1°.- *Presencia de síntomas de diabetes mellitus* (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada por otras causas) junto al *hallazgo de una glucemia venosa ≥ 200 mg/dl de forma casual* (en cualquier momento del día)

2°.- *Presencia de glucemia plasmática venosa basal ≥ 126 mg/dl*, con o sin sintomatología diabética. Se considera "basal" aquella muestra extraída en ayunas de al menos 8 horas.

3°.- *Presencia de glucemia plasmática venosa superior a 200 mg/dL después de dos horas de recibir 75 gr de glucosa vía oral*, siempre que dicha determinación se haya realizado bajo ciertas condiciones estandarizadas (Tabla VIII). Esta es la vulgarmente llamada "curva de glucemia" y más técnicamente "test de tolerancia a la glucosa" o "sobrecarga oral de glucosa" (S.O.G.).

Se habla de tolerancia anormal a la glucosa en pacientes cuya glucemia plasmática venosa oscila entre 140 y 200 mg/dL después de la S.O.G. Estos individuos estarán más predispuestos a padecer posteriormente DM tipo 2 y DM Gestacional, y padecen más frecuentemente hiperinsulinismo y sus consecuencias.

Aunque baste uno de los criterios, el Comité de Expertos recomienda confirmar el diagnóstico por otro de ellos. En cualquier caso no tiene sentido realizar una S.O.G. cuando tenemos un diagnóstico de DM por determinaciones basales o casuales muy elevadas.

Cuando las determinaciones glucémicas patológicas se han obtenido en situaciones de stress suficientemente intenso (fase aguda de un infarto de miocardio, infección o inmediatamente después de un politraumatismo o cirugía, por ejemplo) conviene repetir las una vez superado éste. Podría tratarse de una *hiperglucemia de stress* transitoria, que habrá de tratarse mientras persista, y cuya evolución habrá de seguirse con posterioridad.

Para la expresión de la glucemia, el Sistema Internacional, que prefiere las "unidades molares" (moles) a las "unidades masa" (gramos). El factor de conversión de las Unidades Tradicionales a las Unidades del Sistema Internacional para la glucemia es 18.01, de tal forma que dividiendo la glucemia en mg/dL por 18.01 obtenemos los mmol/L, y multiplicando la glucemia en mmol/L por 18.01 obtenemos los mg/dL.

En ocasiones conviene aplicar otros estudios en centros especializados, como puede ser la determinación del péptido C tras estímulo intravenoso con glucagón. El péptido C se segrega desde las células beta pancreáticas de forma equimolar a la insulina, siempre y cuando sean funcionantes. La secreción de insulina y péptido C es estimulada por el

glucagón en pocos minutos. Se utiliza el péptido C basal y en respuesta a glucagón como test de reserva pancreática, que está muy disminuida en los casos de DM tipo 1.

El diagnóstico de *la Diabetes Mellitus Gestacional* DMG es motivo de controversias, y es la única situación que se separa de los criterios generales de diagnóstico. O'Sullivan y Mahan propusieron en 1964 unos criterios estadísticos para diagnosticarla: Consideraron valores de glucemia basales y obtenidos horariamente hasta 3 horas después de una sobrecarga oral de glucemia (SOG) de 100 gr (Tabla IX). Son patológicos cuando 2 de los 4 valores superan 2 DS la media de las pacientes gestantes que estudiaron (O'Sullivan y Mahan, 1964). Dichos criterios han sido adaptados para valores de glucemia venosa plasmática por la National Diabetes Data Group americana (NDDG, 1979).

En base a la persistencia de mayor morbilidad perinatal en gestaciones consideradas no diabéticas con estos criterios, se están valorando otros. Los más prometedores son los criterios de Carpenter y Coustan, más estrictos y por ello aparecen más DMG cuando son usados.

Con el fin de simplificar el screening se ha propuesto realizar el "test de O'Sullivan" a todas las gestantes entre la 24 y 28 semanas de gestación (2nd International Workshop Conference on Gestational DM, 1985), que consiste en determinar una glucemia plasmática venosa una hora después de tomar 50 gr de glucosa por vía oral. Es positivo cuando supera los 140 mg/dL. Es fácil de realizar por cuanto no requiere tanto tiempo y dinero como la S.O.G., y su único requisito es el reposo durante dicha hora. No son necesarias las glucemias basales, ni ha de realizarse en ayunas (aunque esto último sea recomendable porque disminuye los falsos negativos). La positividad sólo indica la necesidad de realizar posteriormente la S.O.G con 100 gr de glucosa y 3 horas, que es la única que dará el diagnóstico en base a los criterios expuestos anteriormente. El Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la DM propone en 1997 evitar este test en algunas gestantes (las que tengan menos de 25 años de edad, peso corporal normal, no presencia de diabetes en familiares de primer grado, y además no pertenezcan a etnias con especial predisposición).

Aquellas mujeres con test de O'Sullivan positivo, y SOG con 100 gr-3 horas con un sólo valor patológico han de someterse a una nueva SOG de 100 gr-3 horas un mes después, ya que una tercera parte serán entonces patológicas. Un test de O'Sullivan negativo conviene repetirlo a la 32-34 semana de gestación (Figura 2).

El 3-8% de las gestantes tienen un Test de O'Sullivan positivo, y de ellas el 25% tendrán una DMG siguiendo los criterios de O'Sullivan y Mahan.

Como la DMG puede aparecer antes de la 24 semanas, es aconsejable hacer también el test al comienzo de la gestación en las pacientes con mayor riesgo de padecerla (mayores de 30 años de edad, obesas, DM tipo 2 o DMG en familiares de primer grado, y las que han tenido en embarazos previos macrosomía, DMG, mortalidad perinatal o malformaciones congénitas).

En todas las pacientes con DMG es necesario repetir una S.O.G. con 75 gr en condiciones estándares después de 6 a 12 semanas del parto para descartar la continuidad de su patología, y repetirla con cierta periodicidad posteriormente.

ETIOPATOGENIA DE LA DM

La DM es un síndrome, no una enfermedad donde diferentes situaciones de déficit de disponibilidad de insulina para los tejidos llevan a complicaciones de muy diversa índole.

ACCIONES METABÓLICAS DE LA INSULINA Y SU DEFICIENCIA

La estructura exacta de la insulina humana la descubrieron Nicol y Smith en 1960: 51 aminoácidos en dos cadenas polipeptídicas (la A, de 21 aminoácidos y la B de 30) unidas por dos puentes disulfuro (Fig 3). La insulina actúa sobre unos receptores específicos de superficie celular, que son tetrámeros proteicos formados por dos subunidades alfa y dos subunidades beta (Fig 4). Las subunidades alfa son extracelulares y a ellas se une la insulina. Cuando esto ocurre se transmite una señal al dominio citoplasmático de la subunidad beta. Este último contiene una actividad intrínseca tirosin-cinasa, lo que permite una "autofosforilización" de residuos tirosina del mismo receptor en respuesta a la llegada de insulina. Una vez autofosforilada aumenta la actividad tirosin-cinasa y se desencadena una cascada de fosforilaciones de residuos proteicos de tirosina de diversas proteínas, que son el "brazo ejecutor" de la acción insulínica. Cuando la insulina se une a su receptor los "transportadores de glucosa" (especialmente el llamado GLUT-4) se activan, son transportados e insertados en la membrana plasmática, y una vez allí le facilitan el paso a la glucosa hacia el interior de la célula.

En condiciones normales la insulina se segrega continuamente pero fundamentalmente después de las comidas con la intención de almacenar los sustratos ingeridos y evitar la liberación de los almacenados. En este sentido la insulina es la hormona anabólica por excelencia que permite el aprovechamiento adecuado de los nutrientes, mediante varios mecanismos bioquímicos (Fig 5):

- En muchos tejidos (tejido muscular, adiposo) la insulina aumenta la captación y oxidación de glucosa.
- La insulina inhibe el paso de glucógeno, alanina y lactato a glucosa en el hígado.
- En el músculo la insulina aumenta la síntesis de glucógeno, en los adipocitos la de triglicéridos, y en otros tejidos la de proteínas. A la vez inhibe la proteólisis y la lipólisis.

¿Qué pasa cuando los tejidos no reciben la insulina que necesitan? (Fig 5). Inicialmente se dificultan primero los procesos anabólicos que permitían almacenar los principios inmediatos en sus formas complejas. Al seguir disminuyendo la insulina, los aumentos de glucogenolisis, gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis llevan a una pérdida de los elementos nobles (proteínas) y de reserva (lípidos, glucógeno) dirigiéndolos en buena medida hacia la producción de glucosa por el hígado.

Efectivamente, una característica general de los pacientes diabéticos con hiperglucemia en ayunas es la exagerada producción de glucosa hepática en ayunas, totalmente inadecuada ante la presencia en sangre de dichos niveles elevados de glucemia. Como dicha glucosa no puede ser usada adecuadamente en los tejidos periféricos se acumula en la sangre, contribuye a una glicosilación anormal de diferentes proteínas, y finalmente se excreta por la orina. Por estos derroteros los principios inmediatos (grasas, proteínas e hidratos de carbono) acaban perdiéndose en la

orina o lesionando diferentes tejidos.

Esta situación de hiperglucemia se agrava cuando el individuo toma alimento: Por un lado aparece un aporte extra de principios inmediatos que no pueden ser asimilados. Por otro lado en diabéticos tipo 2 que conservan la secreción de glucagón, éste aumenta. Recordemos que el glucagón aumenta la glucogenolisis y la neoglucogénesis hepática. En la DM la acción del glucagón no puede ser contrarrestada por la insulina, lo que incrementa todavía más la producción de glucosa por el hígado .

El locus fundamental de la alteración causante de esta falta de disponibilidad es diferente dependiendo de los diferentes tipos de DM. En el tipo 1 el fallo ocurre en el páncreas: Secreción insuficiente de insulina pancreática. En la DM tipo 2 el problema empieza por una resistencia de los tejidos a la acción de niveles normales de insulina, o incluso superiores a los normales), hasta que secundariamente fracasa la secreción pancreática de insulina (Fig 6).

LA DM TIPO 1

DM tipo 1 autoinmune:

La DM tipo 1 obedece en la mayor parte de los casos a una enfermedad autoinmune crónica que acaba destruyendo de forma selectiva las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos.

Cuando el organismo se encuentra ante un agente extraño con capacidad antigénica actúan los macrófagos que lo fagocitan (Fig 7,1), lo procesan en su interior y lo exponen en las superficies de sus células unido a unas proteínas llamadas Antígenos de Histocompatibilidad clase II (HLA-II). Una función de estas proteínas es facilitar la presentación del antígeno (Ag) ya procesado a los linfocitos T-cooperadores (CD4). Al reconocer el Ag unido al HLA-II en la superficie de la célula presentadora de Ag (Fig 7,2), el linfocito T-cooperador se activa y libera citoquinas capaces de activar al macrófago para que destruya los Ag intracelulares (Fig 7,3).

Los HLA-II no sólo se expresa en la superficie de los macrófagos cuando cumplen la función de células presentadoras de antígenos, sino también en otras células ligadas al sistema inmunitario, como los linfocitos B. Cuando el Ag unido a HLA-II se encuentra en la superficie del linfocito B, las citoquinas liberadas lo estimulan aumentando al final la producción de anticuerpos (Ac) específicos (Fig 7,4).

En resumidas cuentas, un Ag acaba promoviendo un fenómeno inmunitario de destrucción activando los macrófagos y la síntesis de Ac mediante la activación de linfocitos T4-cooperadores con la ayuda de los HLA-II.

Otras proteínas llamadas HLA-I tienen un papel más importante en la lucha antiviral. Su función es unirse a péptidos derivados de los virus y presentarlos a los linfocitos T-citotóxicos (CD8), para activarlos y destruir las células infectadas por el virus (Fig 7,5).

Cuando estudiamos los pacientes con DM tipo 1 ocurren ciertas peculiaridades (Foulis y cols, 1987):

1.- Los HLA-I están hiperexpresados en la superficie de las células beta-pancreáticas.

2.- Los HLA-II aparecen en la superficie de las células beta de los islotes pancreáticos, cuando no deberían hacerlo.

3.- Los HLA-II de pacientes con DM tipo 1 son hasta cierto punto peculiares.

Veamos qué significado pueda tener todo esto.

1.- *Los HLA-I están hiperexpresados en la superficie de las células beta-pancreáticas de pacientes con DM tipo 1*, lo que hace pensar en la invasión por un virus.

2.- *Los HLA-II aparecen inadecuadamente expresados en la superficie de las células beta de los islotes pancreáticos de los pacientes con DM tipo 1 (donde no deberían aparecer) (Fig 7,6)*, lo que puede favorecer la presentación de Ag de los islotes a los linfocitos T-cooperadores, y por ello disparar la autoinmunidad y la formación de Ac específicos contra ellos. A raíz de estudios de Botazzo et al en 1974 se conocieron los Ac contra el islote pancreático (ICA), presentes en tres cuartas partes de las DM tipo 1 en el momento del diagnóstico (y sólo en el 0,4% de la población general). Con posterioridad se han intentado conocer con más precisión los Ag diana. Entre los descritos se encuentran la propia insulina, la proteína 64 KD, el ICA₆₉, y las tirosin-fosfatasas IA-2 y IA-2 β .

El mayor protagonismo lo ha obtenido la proteína 64 kD, que parece corresponder a la enzima glutamato-decarboxilasa (GAD) y contener otras fracciones proteicas también antigénicas. Se encuentran Ac específicos frente a la GAD o frente a los otros antígenos desde el momento del diagnóstico (e incluso antes) en el 85-90% de las DM tipo 1.

El papel de los virus en este tipo de DM es todavía una incógnita. Existe una gran similitud entre una de las proteínas del virus Coxsackie y la GAD. De alguna manera los Ac anti-GAD podrían ser la expresión "equivocada" de una autoinmunidad de dicho virus. Por otro lado se ha sugerido la hipótesis de que la DM tipo 1 viniera condicionada por un superantígeno (Conrad y cols en 1994), por un retrovirus endógeno. Sin embargo no han podido ser confirmada.

Un hallazgo reciente desconcertante es la presencia en casi todos los niños diagnosticados de DM tipo 1 de un Ac dirigido frente a un pequeño fragmento de la sero-albúmina bovina, que aparece en menos del 5% de los niños no diabéticos. Dicho Ac se une a una proteína de superficie de la célula beta, la ICA₆₉, por mimetismo molecular. Ya se venía conociendo epidemiológicamente la predisposición de la DM tipo 1 por niños que fueron lactados con leche de vaca antes de sus primeros 3 meses de vida, con un aumento de su riesgo relativo de 1,5. Lejos de querer quitar protagonismo a la teoría viral, se ha elaborado una hipótesis según la cual los fragmentos de la seroalbúmina bovina entran masivamente en la circulación del niño cuando todavía la barrera intestinal es inmadura. Estos fragmentos originarían una respuesta inmunitaria. Cualquier factor que posteriormente haga expresar un Ag parecido (ICA₆₉) en la superficie pancreática (por ejemplo una infección viral), ocasionará una respuesta autoinmune frente a la β -caseína (y a los ICA₆₉), en los sujetos predispuestos (que serían aquellos con HLA-II que mejor "presenten" estos Ag a los linfocitos). Por muy atractiva que sea esta hipótesis, hay otras hipótesis alternativas, por ejemplo la protección que la lactancia materna prolongada tiene sobre las infecciones por enterovirus, tan importantes en la etiopatogenia de la DM tipo 1, no sólo cuando dichas infecciones afectaran al lactante, sino incluso puede que durante el periodo gestacional.

3.- *Los HLA-II de pacientes con DM tipo 1 son hasta cierto punto peculiares*. La asociación que primero llamó la atención era con los HLA DR3 y DR4: El 50-60% de la

población caucasiana norteamericana tiene haplotipos DR3 o DR4, pero en el caso de los diabéticos esta proporción sube al 95%. Y viceversa, hay otros HLA protectores (HLA-DR2).

Si analizamos las cadenas polipeptídicas de los HLA surgen otras particularidades: El 96% de las HLA-II de DM tipo 1 de raza blanca carecen de un aminoácido aspártico en la posición 57 del HLA-II (DQbeta), que lo tienen un 20% de los individuos normales.

Aunque éstas y otras alteraciones no son muy específicas, reflejan que la respuesta inmune, probablemente inducida por un virus, asienta en individuos predispuestos mediante unas características concretas de sus sistemas inmunes.

Intentando recoger lo hasta ahora expuesto en una hipótesis razonable, un agente externo (probablemente un enterovirus Coxsackie B4) actuando en los primeros años de la vida hace expresar inadecuadamente proteínas HLA en la superficie de las células beta pancreáticas, que activan una respuesta autoinmune dirigida contra Ag presentes en dichas células, que han sido liberados de las mismas por el propio virus (Fig 7). La lactancia artificial con leche de vaca puede colaborar en el desencadenamiento del proceso autoinmune. La presencia de diferentes Ac es expresión de dicha respuesta, pero su valor patogénico está por determinar. Esta situación se mantiene durante años llegando a destruir las células beta-pancreáticas. Cuando la función de éstas disminuye lo suficiente se diagnostica la DM tipo 1.

Aunque este tipo de diabetes es más frecuente en la infancia y adolescencia, también puede manifestarse en otras edades de la vida. Cuando aparecen en pacientes adultos se le ha llamado DM tipo LADA ("Latent Autoimmune Diabetes in Adults" o Diabetes autoinmune latente en adultos) o DM tipo 1½, aunque en realidad son "DM tipo 1 autoinmunes". Se trata de pacientes no obesos, inicialmente tratados como diabéticos tipo 2 pero que poco después del diagnóstico necesitan insulina. Estudiados más profundamente presentan características de DM tipo 1, como son los bajos niveles de péptido C, aumento de la prevalencia de HLA-DR3/DR4, ICA y Ac anti-GAD positivos. Los Ac anti-GAD han mostrado mayor sensibilidad y los ICA mayor especificidad para este tipo de alteración (Turner y cols, 1997). Se han descrito en estos enfermos la presencia de otros tipos de anticuerpos, como los anti-insulina, tiroides, gástricos y mitocondriales. En base a estos marcadores de autoinmunidad hasta el 10-20% de todos los diabéticos adultos pueden tener este tipo de DM, proporciones que disminuyen conforme aumenta la edad al diagnóstico (Turner y cols, 1997; Elbstein y cols, 1997). Este tipo de DM autoinmune podría afectar tanto como a la mitad de los diabéticos no obesos.

La DM tipo 1 idiopática:

Algunas DM tipo 1 no muestran indicios de autoinmunidad frente a células beta pancreáticas, a pesar de sufrir cuadros intermitentes de cetoacidosis diabética y una dependencia de insulina que puede ser intermitente. Tiene tendencia hereditaria y no se relaciona con los HLA. Su causa no se conoce, pero suele afectar a pacientes de origen Africano o Asiático.

LA DM TIPO 2

La DM tipo 2 tiene una etiopatogenia totalmente distinta a la DM tipo 1 (Figs 6, 8 y 9).

La Diabetes tipo 2 aparece cuando la demanda de insulina de ciertos individuos predispuestos genéticamente superan la capacidad secretora de insulina de sus pancreas (Fig 6 y 9). Son diversas las causas que llevarán a un aumento de los requerimientos, a una predisposición genética y a disminuir la capacidad para segregar insulina, y no todas actuarán con igual intensidad en todos los pacientes. En cualquier caso no tiene una etiopatogenia autoinmune.

Los requerimientos de insulina aumentan por una dificultad para la captación de la glucosa mediada por insulina, la llamada resistencia insulínica. Esta dificultad, que puede originarse por mecanismos genéticos, adquiridos o mixtos, obliga a una mayor síntesis y/o liberación compensadora de insulina por parte del pancreas (en tanto éste pueda suministrarla). La resistencia a la insulina puede ocurrir a cualquier nivel de la acción biológica de la insulina, en su unión a los receptores de la superficie de las células diana, o en los pasos post-receptor. La obesidad es la causa más frecuente de estos defectos, habiéndose descubierto una inadecuada actividad cinasa del receptor de insulina, que se normaliza con la reducción de peso en la que se ha implicado al factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).

La resistencia a la insulina obliga a mantener unos niveles elevados de insulina circulatoria, el hiperinsulinismo, que es un fenómeno de trascendental importancia. Los tejidos se ven sometidos a niveles elevados de insulina. Como la insulina tiene otras muchas acciones diferentes a la captación de la glucosa, que no se afectan por la resistencia a la insulina, los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren por ejemplo la inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina (favoreciendo la obesidad abdominal, la producción de VLDL, y la arterosclerosis). Estos elevados niveles plasmáticos la insulina también producen una retención exagerada de sodio y agua renal, estimulación del sistema simpático y/o alteraciones de las bombas de la membrana celular, todo lo cual favorece la hipertensión arterial (HTA)(Fig 10). Existen pues conexiones importantes entre estos fenómenos y los factores de riesgo cardiovascular, incluso antes y de forma independiente al desarrollo de DM tipo 2. Es lo que hoy se llama Síndrome Metabólico-Vascular, y que ha recibido otros nombres, como Síndrome X. Otros cuadros asociados a hiperinsulinismo son los ovarios poliquísticos y la acantosis nigricans, de etiopatogenia más oscura. También los familiares no diabéticos de pacientes con DM tipo 2 han demostrado resistencia insulínica, hiperinsulinemia y sus consecuencias (S. Metabólico-vascular) por lo que existe cierta predisposición genética.

Si se suman otras causas de resistencia a la insulina como son la mayor edad, obesidad, sedentarismo y dieta inadecuada, el pancreas acaba por no soportar el hiperinsulinismo y aparece la intolerancia a los hidratos de carbono, seguido de un fallo en la primera fase de secreción de insulina cuando se hace una sobrecarga intravenosa de glucosa, y por fin aparece la DM.

Cuando aparece la diabetes empeora la resistencia a la insulina. A este efecto se le ha llamado “glucotoxicidad” y podría explicar el aumento suplementario de la resistencia insulínica de muchos tejidos cuando los individuos se hacen diabéticos, y en

concreto la resistencia de la propia célula beta, que colaboraría así al defecto de secreción de insulina. Muchos diabéticos mal controlados necesitan mayores cantidades de insulina que cuando se controlan bien.

La resistencia a la insulina de origen genético, adquirido o mixto inicia el camino hacia el hiperinsulinismo, que favorece la obesidad (y por tanto empeora la resistencia a la insulina), lo cual acaba haciendo fracasar la secreción de insulina pancreática, llevando a la diabetes. Esta última empeora aún más tanto la resistencia a la insulina como la secreción de insulina. Se van cerrando círculos viciosos a los que hay que añadir otros colaterales que acaban por confluir en la arteriosclerosis.

No todos los pacientes llegan a la DM por este camino. En menos del 5% de casos se han podido demostrar defectos mutacionales que alteran la secreción pancreática de forma primaria, como el déficit de glucocinasa. Esta enzima está involucrada en la respuesta pancreática secretora de insulina a los niveles de glucemia circulantes. Su falta conduce a un fallo pancreático primario y un hipoinsulinismo como causa primera de la DM. Son casos familiares, de aparición precoz, que se encuadran entre las DM tipo MODY que se analizarán más adelante. En algunos pacientes no se puede demostrar el hiperinsulinismo en el momento del diagnóstico, ni se pueden catalogar de tipo MODY ni LADA, mostrando la heterogeneidad que presenta este tipo de diabetes.

Pero aún en los casos típicos del fracaso pancreático secundarios a resistencia a la insulina ha de existir algún sustrato etiopatogénico que justifique el defecto de la célula beta pancreática, porque hay muchos individuos resistentes a la insulina que nunca llegan a ser diabéticos.

Existe un factor cuyo papel etiopatogénico está todavía por determinar: El amiloide, que es una proteína acumulada en el tejido pancreático de casi todos los diabéticos tipo 2, compuesto por el péptido amilina. En condiciones normales la amilina parece tener una vía de síntesis, almacén y secreción paralela a la insulina. Parte de la amilina puede procesarse por una vía independiente de la insulina, que parece ser la que causa su acumulación en las células beta de los diabéticos tipo 2, lo cual es tóxico para las células beta y dificulta la secreción de insulina.

DM GESTACIONAL

Las gestantes en *la primera parte del embarazo* tienen una tendencia fisiológica a glucemias basales bajas, condicionadas por el trasvase de glucosa desde la madre al feto que satisfarán las necesidades fetales. Lo mismo ocurrirá con la mayor parte de los aminoácidos. Las necesidades continuas de nutrientes por parte del feto llevan por efecto sifón a hipoglucemia progresiva en la madre a lo largo de la noche, alcanzando en ayunas los más bajos niveles, que por otra parte son bien tolerados por las gestantes sanas. Otros factores que pueden favorecer la hipoglucemia materna son la hemodilución fisiológica y la disminución del dintel renal para la glucosa que con frecuencia conduce a cierto grado de glucosuria.

Esta situación de hipoglucemia debería reducir la secreción de insulina por parte del páncreas materno, pero su situación hormonal (estrogénica y en mayor medida progestágena) inicia una resistencia periférica a la acción de la insulina por parte de los tejidos de la madre y un hiperinsulinismo, que es

necesaria para mantener el trasvase de nutrientes hacia el feto.

Conforme avanza la gestación va aumentando la secreción de otras hormonas con acción anti-insulínica, entre ellas la somatotrofina coriónica humana (hCS). Esta hormona aumenta la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos maternos, estimula en mayor medida la secreción de insulina y favorece la provisión de glucosa al feto.

La resistencia de los tejidos de la madre a la acción de la insulina explica la tendencia de las gestantes a sufrir hiperglucemia postprandial, aunque en general los niveles glucémicos postprandiales suelen ser similares a las mujeres no gestantes. La hCS también estimula la lipólisis, lo que sumado a los comentados efectos anti-insulínicos, aumenta el peligro de cetoacidosis si la paciente es diabética, más evidente conforme evoluciona el embarazo.

Por tanto en *la segunda parte del embarazo* aumenta la resistencia insulínica con tendencia a sufrir hiperglucemias postprandiales, y a la cetosis.

Después de la gestación suele recuperarse la situación previa a la del embarazo.

En cualquiera de los dos casos (DMPG y DMG) aumenta el riesgo de aborto o de malformaciones fetales si la hiperglucemia está presente desde el comienzo de la gestación. Además a lo largo de la gestación hay otros riesgos para la madre o el feto. Efectivamente la glucosa pasa al feto en exceso y el páncreas de éste responde con una mayor secreción de insulina (hiperinsulinismo fetal) y por ende un mayor anabolismo, que causa problemas como la macrosomía (hipótesis de Pedersen). Al llegar el parto el recién nacido deja de recibir su constante aporte de glucosa (en las condiciones de hiperinsulinismo que hemos descrito) y es muy frecuente la hipoglucemia neonatal.

Pero además múltiples estudios en animales y humanos demuestran que el mal control de una paciente diabética puede llevar a problemas de bienestar y de hipoxia fetales, probablemente por vasoconstricción a nivel placentario y/o bien por aumento de las necesidades de oxígeno secundarias a un mayor consumo de hidratos de carbono. En condiciones de hipoxia e hiperinsulinismo fetales una sobrecarga hidrocarbonada puede llevar a alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, acidosis láctica) que pueden ser la causa de muchas muertes intraútero inexplicadas.

Aunque menos conocida, la cetosis (y de forma dramática la cetoacidosis diabética) influye negativamente sobre la morbimortalidad fetal.

CLINICA

DM TIPO 1

La aparición clínica de la DM tipo 1 ocurre meses o años después de la agresión inmunitaria del páncreas, generalmente a una edad todavía joven (Fig 8). Suele tener un comienzo clínico agudo, cuando no caótico, que hace ir pronto al médico. En ellos no es raro el debut como un grave cuadro de cetoacidosis. En algunas ocasiones el paciente refiere un desencadenante, como puede ser sintomatología sugerente de una infección viral inespecífica. En los pacientes adultos el comienzo tiende a ser más solapado.

Encontrándose previamente bien, los pacientes sufren hiperglucemia importante por falta de insulina. Si no se administra la insulina la enfermedad evoluciona a la muerte.

Cuando la glucemia sobrepasa la capacidad del riñón para una reabsorción eficaz se supera el dintel renal para glucosa (175-200 mg/dl), y aparece *glucosuria*. Este dintel es variable y consecuentemente la glucosa aparecerá en la orina dependiendo de los diferentes individuos. La glucosuria causa diuresis osmótica. *La poliuria* es el síntoma más constante y temprano de la DM, pero no por ello hemos de confundirlo con la polaquiuria propia de infecciones, frecuentes e importantes de diagnosticar en los diabéticos.

Para compensar la pérdida de líquidos, inmediatamente se instaura una *polidipsia* mediante un mecanismo reflejo en el que interviene el hipotálamo.

La hiperglucemia es en parte expresión de la incapacidad de la glucosa para ser utilizada por los tejidos. Existe por tanto una falta de aporte energético para ellos. Pero además la glucosuria condiciona una pérdida mantenida de calorías. Son razones que justifican *la polifagia*.

La insulina es una hormona anabolizante que actúa en el metabolismo intermediario de todos los principios inmediatos. Existe una situación catabólica general que lleva a astenia y pérdida de peso (agravada por la deshidratación secundaria a la diuresis osmótica) que justificaba la antigua denominación de "autofagia diabética".

Algunos enfermos sufren *anorexia*, más que polifagia, ya sea por la producción aumentada de cuerpos cetónicos o por la situación de descompensación metabólica general e hidroelectrolítica que en ellos ocurre.

Todos estos son los "*síntomas cardinales*", que engloban la clásica triada de las "*tres Polis*" (*poliuria, polidipsia, polifagia*), y a la que frecuentemente se añaden otras "*P*" (*pérdida de peso, prurito*).

El prurito, preferentemente en genitales externos, puede ser causa y a la vez consecuencia de vulvovaginitis en la mujer y balanitis en el hombre. Un ambiente hiperglucémico, húmedo, y las erosiones del rascado ponen los matices agravantes. La colonización por *Candida Albicans* es especialmente frecuente. En otra ocasiones el prurito es generalizado y puede derivar de los niveles elevados de glucosa en las secreciones sudoríparas o en la misma piel sin la coexistencia de infecciones. No obstante hay trabajos que no lo encuentran más frecuentemente en esta enfermedad que en la población general.

Alteraciones frecuentes en los diabéticos juveniles mal controlados son *las dislipemias*, por cuanto hay un aumento de producción de partículas VLDL por el

hígado a partir de los Ácidos grasos liberados por el tejido graso carente de insulina, y una disminución del aprovechamiento lipídico por parte del tejido al disminuir la actividad de la lipoproteína-lipasa tisular (Fig 11).

Algunos enfermos se quejan de *alteraciones de la agudeza visual* provocados por variaciones de la osmolaridad e hidratación del cristalino por los cambios glucémicos importantes, que mejoran cuando se instaura un buen control diabético el tiempo suficiente. Por tanto debemos postergar la corrección de la agudeza visual con lentes hasta estabilizar suficientemente el cuadro metabólico.

La velocidad de crecimiento de un niño puede disminuir en tanto se mantenga una descompensación diabética el tiempo suficiente, lo cual no es de extrañar ante la falta de una hormona anabólica como la insulina y la continua destrucción de aminoácidos para formar glucosa (gluconeogénesis).

No se trata de la pérdida visual irreparable de la retinopatía diabética, que es una complicación crónica.

La sintomatología que acabamos de referir puede manifestarse tanto inicialmente como en el transcurso de una DM cuando se encuentra especialmente mal controlada, en tanto en cuanto refleja glucemias elevadas. Muchos pacientes controlan sus glucemias lo suficiente como para evitar muchos de estos síntomas, pero olvidan que el objetivo es más ambicioso: Hay que perseguir la normalización bioquímica para evitar las complicaciones crónicas.

La *"luna de miel"* o *"remisión transitoria de la DM"* es una remisión espontánea y transitoria de la DM tipo 1 que aparece aproximadamente en la mitad de los pacientes diabéticos de tipo 1. Sus causas últimas no son bien conocidas, aunque es consecuencia de la recuperación de cierta capacidad del páncreas para segregar insulina. Este fenómeno se sospecha cuando en las primeras semanas del tratamiento diabético disminuyen las necesidades de insulina (hasta la eventual interrupción transitoria de dicho tratamiento). Este periodo puede llegar a durar varios meses, reapareciendo después la situación diabética, lo que es necesario advertir al paciente para evitar la falsa esperanza de una curación.

La DM tipo 1 puede asociarse con otros *problemas autoinmunes*. Recordemos que el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (síndrome de Schmidt) asocia la DM tipo 1, alteraciones tiroideas autoinmunes y la enfermedad de Addison, pudiendo además verse asociadas patologías autoinmunes de otro tipo (menopausia precoz autoinmune, anemia perniciosa o vitíligo, entre otras). Estas alteraciones no aparecen sincrónicamente, lo que puede plantear problemas diagnóstico-terapéuticos.

Pocas veces se valora la importancia del *impacto personal y familiar* de la DM tipo 1, y en cambio es un factor trascendental para un buen seguimiento y adecuado tratamiento. Un joven que se considera fuerte y sano se entera un buen día que es un enfermo para toda la vida, con limitaciones en su alimentación, obligaciones en la regulación de su ejercicio físico, y le informamos para mayor suplicio que deberá someterse al más estricto régimen de determinaciones analíticas y pincharse varias veces al día insulina. Las consecuencias psicológicas se relacionan con la edad, rapidez y gravedad de aparición de la enfermedad, y por supuesto con el sustrato psicológico personal, el ambiente familiar, social y/o escolar.

La fase final de "aceptación" de la enfermedad no siempre madura adecuadamente.

Unas veces se trata de un perfeccionismo tal que puede llevar a frustraciones cuando no se consiguen los objetivos de control diabético sugeridos. Otras veces son respuestas sobreprotectoras de la familia, perjudiciales tanto de forma directa como por incrementar los celos en otros miembros de la familia. En otras ocasiones la despreocupación puede conllevar riesgo excesivo de complicaciones crónicas.

Si en edades infantiles el centro de los problemas y ansiedades son la familia, en la adolescencia el peso recae sobre el propio paciente, llevando a una alteración de su relación familiar y social. Los problemas propios de la adolescencia (necesidad de autoafirmación y rebeldía, ciertas conductas anorectígenas, sentimientos de inferioridad, etc) se suman por un lado a los problemas de ansiedad y adaptación del diagnóstico de DM y por otro lado a irregularidades del control diabético por la nueva situación hormonal.

DM TIPO 2

La forma de presentación de la DM tipo 2 es totalmente distinta a la DM tipo 1. En la tipo 2 el fracaso de insulinización de los tejidos es paulatino y la aparición de la sintomatología progresiva cuando se presenta, de tal forma que muchas veces el paciente no se da cuenta hasta llevar meses sufriendo hiperinsulinismo e incluso hiperglucemias perjudiciales para su salud.

El diabético tipo 2 típico es un varón o mujer, generalmente por encima de los 40 años, obeso desde hace tiempo y con antecedentes en la familia de DM tipo 2, que se presenta en la consulta por el hallazgo casual de una hiperglucemia, con ocasión de una analítica practicada por otra razón o durante el seguimiento de pacientes predispuestos (por ejemplo obesos, dislipémicos, mujeres con antecedentes de DM gestacional, o individuos con gran carga genética de DM tipo 2). En otros individuos la DM aparece *desencadenada por alguna patología infecciosa* (neumonía, infección, etc.), *vascular* (infarto de miocardio, procesos isquémicos cerebrales, etc), por el uso de algunos *fármacos* que dificultan la secreción de la insulina (diuréticos tiazídicos) o que se contraponen a sus efectos (corticoides), etc.

Muchos de estos pacientes no presentan síntomas cardinales o son poco llamativos. La razón es que sólo glucemias mayores que la capacidad renal de reabsorción de glucosa son capaces de producir glucosuria (y poliuria osmótica). Además, los pacientes seniles, muchos con nefrosclerosis senil, pueden tolerar glucemias de hasta 200 mg/dl o incluso mayores sin glucosuria, y por tanto sin diuresis osmótica.

Otros pacientes presentan toda la gama de *síntomas cardinales* antes reseñados para el tipo 1.

La obesidad aparece en más de las tres cuartas partes de estos diabéticos, pero es tan frecuente en la población general que la hace poco orientativa para el diagnóstico. La distribución de la grasa es generalmente centrípeta, con mayor acúmulo en el abdomen (aumento del perímetro de la cintura, mayor de 102 cm en el varón o de 88 cm en la mujer) lo que representa mayor cantidad de grasa visceral (obesidad androide, "en manzana", en contraposición con la feminoide o "en pera") y mayor resistencia insulínica (mayor hiperinsulinismo y riesgo cardiovascular). Esta distribución centrípeta es precisamente favorecida por el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, y muy especialmente por una tendencia genética. Aunque mucho menos frecuentemente, el

diabético tipo 2 no es obeso, pero aun así suele tener algún grado de resistencia insulínica.

El prurito, las infecciones recidivantes, cambios en la agudeza visual y cataratas se observan incluso con más frecuencia que en la DM tipo 1.

También puede palparse una *hepatomegalia* en relación con *esteatosis hepática* relativamente frecuente en estos enfermos, y reversible cuando se controla la enfermedad.

Algunos diabéticos ancianos con arterosclerosis cerebral, así como los que padecen obesidad importante, presentan *somnolencia posprandial*, que sería favorecida por la hiperglucemia postprandial. En ocasiones esta hipersomnolia se debe en muchos casos al síndrome de apnea del sueño, caracterizado por cierre repentino de la vía aérea superior durante el sueño que condiciona grandes ronquidos, más frecuente en pacientes diabéticos obesos. Ultimamente este problema se ha relacionado con la aumentada resistencia insulínica, por cuanto el tratamiento con presión aérea positiva continua (CPAP) mejora la sensibilidad a la insulina.

Es frecuente la coexistencia de DM con *otros factores de riesgo cardiovascular* como la obesidad centroabdominal, HTA e hipertrigliceridemia ("Cuarteto de la muerte" de Kaplan; Síndrome X o S. metabólico-vascular). Si en la DM tipo 1 la hiperlipemia era secundaria a la insulinopenia y consecuente lipólisis (con adelgazamiento), en el tipo 2 el hiperinsulinismo conlleva lipogénesis hepática y mayor aporte de grasa a los tejidos periféricos por cuanto los niveles de insulina presentes dificultan la lipólisis en el tejido adiposo, es decir obesidad.

Los problemas psicopatológicos a esta edad son de menor trascendencia que en la DM juvenil, asumiéndose con mayor naturalidad el problema (menor agresividad y mejor control, presencia de antecedentes familiares, menor ansiedad por la aparición de complicaciones crónicas, etc). Pero el problema es precisamente la falta de la colaboración necesaria del paciente para su control.

La DM tipo 2 tendrá una evolución menos llamativa que la tipo 1, se descubre habitualmente más tarde, y por ello *las complicaciones diabéticas* podrán aparecer desde el momento del diagnóstico, consecuencia de hiperglucemias mantenidas durante prolongado.

LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA GESTACION

1.- DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL (DMPG)

Aunque tanto la DMPG como la DMG puede tener consecuencias negativas para la madre y el feto, el primer supuesto (DMPG) puede plantear más problemas durante la gestación, por cuanto:

- La diabetes ha podido tener antes de la gestación repercusiones negativas sobre el organismo de la madre, propiciando complicaciones tisulares que hacen de la madre una gestante poco idónea

- Durante las primeras semanas de la gestación el feto ha vivido en un ambiente glucémico mayor que el de una paciente no diabética o incluso que en una paciente con DMG, favoreciendo la posibilidad de alteraciones en la embriogénesis, es decir de malformaciones congénitas.

La clasificación de White clásicamente distribuye las pacientes con DMPG en

"Clases" con repercusiones pronósticas, en base a la edad de aparición de la DM, la duración de la misma y la presencia de complicaciones asociadas (Tabla X).

Los problemas que una diabética puede plantear como consecuencia de un embarazo son diversos, por lo que es necesario una atención especializada y coordinada por Endocrinólogos, Ginecólogos y Equipo de Atención Primaria.

- Riesgo de aparición de complicaciones diabéticas o empeoramiento de las ya existentes.

- Morbi-mortalidad de la gestante

- Problemas obstétricos

- Problemas para el embrión, feto y neonato

RIESGO PARA LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS DE LA GESTANTE:

La mayor duración de la diabetes y su peor control significan peor pronóstico, tanto por el riesgo para retinopatía como por otros problemas. Desgraciadamente este rápido control, que es necesario, agrava en algunos casos *la retinopatía diabética* (Clases R y algunas D de White), aunque afortunadamente de forma transitoria para muchas. Por tanto la mejor forma de prevenir alteraciones de retinopatía, como muchos otros, es llevar a la paciente a un buen control de forma paulatina antes de la gestación, de tal forma que llegue la gestación en un momento de buen control y así se mantenga a lo largo de ella.

En líneas generales el embarazo no interfiere sobre la pérdida de función renal en pacientes diabéticas con *nefropatía* (Clase F de White), a menos que tengan una HTA mal controlada, insuficiencia renal significativa (aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min antes del embarazo) o proteinuria superior a 3 gr/dl, en las que un embarazo será muy problemático.

Muy mal pronóstico tiene *la cardiopatía arteriosclerótica* (Clase H de White) que además suele asentar en mujeres mayores y con otras complicaciones diabéticas.

RIESGO PARA LA GESTANTE:

Ya hemos referido la tendencia a la hipoglucemia (sobre todo al principio de la gestación) y a la cetosis e hiperglucemia (al final de la misma).

La hipoglucemia (<60 mg/dl) viene favorecida en algunas pacientes por el gran celo en mantener a toda costa glucemias bajas durante el tratamiento (por ello más frecuente en pacientes con terapia intensiva de insulina), en otras por irregularidades dietéticas, y en otras por náuseas y vómitos frecuentes (Rosenn et al, 1995). Pueden requerir un ajuste de las dosis de insulina y una mejor distribución de los aportes alimentarios. No suele llevar a malformaciones congénitas ni pérdidas fetales. De todas formas hay que evitarlas por las consecuencias para la madre y porque aún no hay datos sobre las repercusiones en el desarrollo psicológico del niño a largo plazo.

Una cetoacidosis en cambio aumenta trágicamente la morbimortalidad y obliga a un tratamiento en UCI con estricta vigilancia materna y del bienestar fetal.

La HTA (TA>140/90 antes de la 20ª semana de la gestación) afecta al 10% de las gestantes diabéticas y es más frecuente en las DMPG prolongadas o complicadas (Clases D, R y sobre todo F de White). La HTA predispone a la preeclampsia, al abrupcio placentae, al retraso intrauterino del crecimiento y las complicaciones vasculares en la madre.

La preeclampsia es más frecuente en las diabéticas (sobre todo de mayor edad y larga evolución de su diabetes) como también lo es el edema.

RIESGO PARA EL EMBARAZO:

El polihidramnios es frecuente en pacientes diabéticas (15 al 20%) y su detección ecográfica debe ponernos sobre la pista de posibles malformaciones fetales como causa del mismo (por ejemplo la atresia de esófago que dificulta la succión fetal).

El parto prematuro puede acontecer hasta en la tercera parte de las pacientes diabéticas, con o sin polihidramnios.

RIESGO PARA EL EMBRIÓN, FETO Y NEONATO:

La tasa de abortos en diabéticas embarazadas no difiere mucho de las gestantes normales siempre que exista un adecuado control diabético en el periodo preconcepcional y muy precozmente en la gestación. Las causas más frecuentes son las malformaciones congénitas.

El aumento de *malformaciones congénitas* en las diabéticas guarda relación directa con los niveles de HbA1C al comienzo de la gestación, cuando se lleva a cabo la organogénesis. Las gestantes que siguen una terapia intensiva de insulina antes de la concepción tienen 6 veces menos posibilidades de sufrir defectos al nacer que aquellas que llegan sin tratamiento al final de la gestación. Entre *las malformaciones* más frecuentes hemos de destacar las neurológicas y cardiológicas, aunque también lo son las renales y el situs inversus.

La mortalidad perinatal puede rondar el 2% si aplicamos toda la infraestructura de la Medicina actual, pero aun así duplica la de gestaciones no diabéticas.

La macrosomía ocurre en algo menos de una tercera parte de las DMPG (más del doble que las gestantes normales), como consecuencia del hiperinsulinismo fetal. El aumento de tamaño fetal (peso mayor de 4000 gr) conlleva problemas: Durante el parto se producen distocias de hombro, hipoxia y en general partos traumáticos. El aumento de tamaño de ciertos tejidos lleva por ejemplo a miocardiopatía hipertrófica asimétrica. La macrosomía predispone a la asfixia y a la hipoglucemia neonatal y a la larga a la obesidad durante la infancia (aunque no es seguro que tenga repercusiones sobre la obesidad en la edad adulta).

Curiosamente la diabetes también puede cursar con aumentada incidencia de *retraso intrauterino del crecimiento*, unas veces por la existencia de malformaciones congénitas, y otras por problemas del aporte de nutrientes por alteraciones vasculares maternas y/o placentarias. Refleja una situación de sufrimiento fetal que puede incluso llevar a la muerte fetal.

El Síndrome de distress respiratorio del recién nacido es más frecuente entre las gestantes diabéticas (entre una cuarta parte y una quinta parte de madres con DMPG) por cuanto los niveles elevados de insulina o de mioinositol en el feto de la madre diabética pueden alterar la síntesis de fosfolípidos, que son de trascendental importancia para disminuir la tensión superficial alveolar y permitir una adecuada expansión alveolar y función pulmonar.

Los problemas metabólicos más frecuentes de los neonatos son la hiperbilirrubinemia (más de la tercera parte de hijos de madres con DMPG) y la hipoglucemia (más de la tercera parte de hijos de madres con DMPG). Menos frecuentes (menos del 10% de casos) son la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la

policitemia.

2.- DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

La intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación lleva a:

RIESGO PARA LA GESTACIÓN

Mayor incidencia de *HTA, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, indicaciones de cesareas y diabetes mellitus en el futuro*. Al acabar el embarazo la mayor parte de las mujeres con DMG vuelven a su situación previa, pero aproximadamente una quinta parte tendrán intolerancia a hidratos de carbono y una de cada veinte serán diabéticas (Pallardo et al, 1990; Hillman et al, 1995). Aunque inmediatamente tras el parto desaparezcan las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, estas pacientes estarán en riesgo de padecer una DMG en los próximos embarazos, y una DM tipo 2 a lo largo de los años. A esta última estarán más predisuestas las que tuvieron mayores glucemias basales y postprandiales durante la gestación, y las que necesitaron insulina, así como las mayores en edad, obesas, y las que tienen antecedentes familiares directos de DM tipo 2. Es importante en estos casos aplicar medidas preventivas, como la pérdida de peso, dieta, ejercicio físico, actuación directa sobre factores de riesgo cardiovascular, etc.

RIESGO PARA EL HIJO

Macrosomía, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, trauma al nacer, prematuridad y obesidad en la adolescencia y niñez. La macrosomía es menos frecuente que en la DMPG (menos de la quinta parte de casos) y la hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, y otras complicaciones del recién nacido ocurren en menos del 10% de casos, aunque siguen siendo más frecuentes que en gestaciones normales. No hay en cambio especial incidencia de malformaciones congénitas porque las alteraciones diabéticas aparecen después de la organogénesis. La mortalidad perinatal cuando se trata adecuadamente es similar a la de la población general. Los hijos de madres que tuvieron en sus embarazos DMG tienen una mayor predisposición a sufrir obesidad e insulin-resistencia, y en definitiva DM tipo 2 a lo largo de sus vidas y a que ésta aparezca antes, probablemente en relación con el ambiente hiperglucémico intrauterino.

OTROS TIPOS ESPECIFICOS DE DM

En menos del 5% de los casos encontramos una causa que justifique plenamente la DM. Es un porcentaje pequeño pero importante por cuanto:

- La DM puede ser evitable, o cuanto menos mejorable, si controlamos el factor etiológico (suprimir el medicamento, tratar la patología hormonal, o la hemocromatosis, etc)
- La DM puede hacer sospechar la presencia de otras patologías como el S. de Cushing o la hemocromatosis.
- Ante un cuadro clínico que pueda asociarse a DM podemos sospecharla e ir a buscarla precozmente con determinaciones glucémicas adecuadas.

Las categorías más importantes a considerar son:

- Síndromes genéticos (Tabla III)

Defectos genéticos de la función de la célula beta: La mayor parte de los casos de este grupo responden a la denominación "Maturity-Onset Diabetes of Youth" (MODY)

o Diabetes de la madurez en la juventud, utilizada por Fajans en 1964 para definir un tipo raro y peculiar de DM que clínicamente recordaba a la tipo 2 (presencia de péptido C, tratamiento durante años con dieta con o sin sulfonilureas, falta de fenómenos autoinmunes) pero presentándose en pacientes menores de 30 años. Puede venir a representar un 5 a 10% de las Diabetes tipo 2 diagnosticadas antes de dicha edad. Presenta una transmisión genética autosómica dominante. Recientemente se están describiendo ciertas mutaciones en quienes las padecen. Algunas por ejemplo alteran la glucocinasa, enzima que junto al transportador de glucosa GLUT-2 se ha propuesto como "sensor" de la célula beta para reconocer los niveles plasmáticos de glucosa. De esta forma la glucocinasa es una "enzima-llave" que media la respuesta secretora de la insulina a los niveles de glucemia. Su evolución a una DM clínicamente manifiesta y su agresividad es muy variable entre los individuos, incluso de una misma familia.

Hay otras mutaciones más raras que producen defectos genéticos de la función de la célula beta, como las mutaciones del DNA mitocondrial que asocian diabetes y sordera, o como aquellas que producen moléculas anormales de insulina que dificultan su unión al receptor.

Defectos genéticos de la acción de la insulina: Se producen por mutaciones del receptor de la insulina (S. de resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo) o por alteraciones genéticas postreceptor (diabetes lipoatrófica resistente a la insulina).

Otros síndromes genéticos: Se asocian a veces con DM, como el S. de Lawrence-Moon-Bield (facies característica, retraso mental, hipotonía, retinitis pigmentaria, obesidad, hipogonadismo), la ataxia de Friedrich (Enfermedad neurológica degenerativa que lleva a la muerte a pacientes jóvenes después de varios años con alteraciones severas de la marcha) o el S. de Wolfram, también llamado S. DIDMOAD (Diabetes Insípida, DM, atrofia óptica y sordera nerviosa, heredado con un patrón autosómico recesivo).

- Pancreopatías (Tabla IV) suficientemente extensas como para limitar la secreción de insulina por los islotes (pancreatitis crónica, pancreatectomía, fibrosis quística) conducen a DM. No son por lo general cetogénicas, y suelen necesitar pequeñas cantidades de insulina. Son frecuentes hipoglucemias, por la falta paralela de glucagón; y las dificultades de absorción de los principios inmediatos por la insuficiencia de secreción exocrina de enzimas pancreáticos. Algunos casos de adenocarcinoma pancreático han cursado con DM a pesar de no ser muy extensos.

De mención especial es la hemocromatosis, por cuanto la DM es un dato llamativo de la enfermedad, presente en más de 3/4 de pacientes. La pigmentación de la piel y la hepatopatía hacen sospechar el diagnóstico.

- Patologías hormonales (Tabla IV) que cursan con exceso de hormonas contrarreguladoras como la hGH (acromegalia), cortisol (S. de Cushing), catecolaminas (feocromocitoma) y glucagón (glucagonoma). En ellos la DM es consecuencia de la resistencia a la insulina, por lo que la cetosis es rara y la DM aparece en menos de la mitad de casos.

Existe una lesión dérmica llamada escleredema localizada en la parte posterior del cuello, parecida a la "giba" de búfalo del S. de Cushing. Cuando el escleredema acompaña a la DM tipo 2, aunque no se relacione con hipercortisolismo, vaticina un mal control de ésta. Su origen no está esclarecido (Tercedor y cols, 1994).

- Productos químicos o fármacos como los diuréticos deplecionadores de K⁺ (tiazidas), corticoides, anticonceptivos orales, fenitoina, cuyo uso ha de limitarse a lo estrictamente necesario cuando aparece la DM (Tabla V).

- Las infecciones y las formas raras de diabetes mediada por inmunidad aparecen en la tabla V.

EVALUACION CLINICA DE LA DM

La actitud clínica ante una DM depende del tipo, su forma de presentación y del momento evolutivo en que nos encontremos (Tabla XI y XII).

- Inicialmente

Una vez confirmada la DM mediante determinación glucémica (Tabla VII; Fig 1) hemos de *descartar una complicación diabética aguda (cetoacidosis, descompensación hiperosmolar, etc)* y si existe un *cuadro agudo* desencadenante.

En caso de no existir complicación aguda que requiera tratamiento urgente, o mientras compensamos ésta, se debe *iniciar el tratamiento (dietético, farmacológico, educativo)* y evaluar la *situación orgánica general* del paciente: Historia completa, exploración, y analítica general que incluya además de glucemia, al menos los niveles lipídicos de triglicéridos, colesterol y sus fracciones, iones Na⁺ y K⁺. A tenor de la clínica se valorará la necesidad de realizar otras pruebas, como ECG y Rx tórax). Esto nos permite conocer el sustrato patológico sobre el que acaba de asentar la DM.

Se han de buscar posibles *etiologías o patologías asociadas a la DM* sobre la base de la disponibilidad de pruebas y de la sospecha clínica (medicaciones, detección de infecciones, obesidad, TA, determinaciones de cortisol, síndromes genéticos, etc). En la DM tipo 1 es frecuente encontrar *autoinmunidad específica de la DM (ICA y anti-GAD) u organo-específica* (anticuerpos antitiroideos). La positividad de los ICA y anti-GAD confirma el origen autoinmune de la DM tipo 1, pero la negatividad no lo excluye. La persistencia de su positividad puede hacer sospechar otros procesos autoinmunes, pero no siempre. Este tipo de anticuerpos no son valorados de rutina por cuanto no vienen a cambiar las actitudes terapéuticas básicas actuales. La determinación de otros anticuerpos organoespecíficos depende de la disponibilidad de los mismos y la sospecha clínica; restringiéndose por regla general a los antitiroideos y antiadrenales.

En la Diabetes tipo 2 de pacientes no obesos se ha sugerido solicitar el Anti-GAD para descartar enfermos con LADA que pronto puedan hacerse resistentes a tratamiento antidiabético oral, pero dicha determinación no es habitual en los laboratorios.

Se hará valoración de los órganos diana de complicaciones diabéticas, ya que habrán de ser seguidos a lo largo de la evolución, y hemos de conocerlos cuando nos hacemos cargo del paciente, sea para tener constancia de su situación basal, sea porque puedan encontrarse ya alterados por la DM (en la DM tipo 2) o por otras patologías. Para ello recomendamos estudio oftalmológico, microalbuminuria, aclaramiento de creatinina, y orina elemental.

No se debe olvidar realizar una *evaluación del impacto personal, familiar, social, laboral o escolar*.

- En cada evaluación clínica
(tabla XII)

La evaluación clínica trimestral, incluirá:

a) *Valoración clínica general y de fármacos y patologías asociados o intercurrentes.*

b) *Estimación del control glucémico:*

. Analítica sanguínea básica, incluyendo autocontroles de glucemia capilar, glucemia basal, HbA1C, perfil lipídico (Triglicéridos, colesterol y sus fracciones LDL y HDL)

. Orina elemental que incluya glucosuria, cetonuria y proteinuria

c) Completar la *educación diabetológica* y resolver las dudas sobre el cuaderno en el que el paciente recoge las incidencias y autocontroles. Modificar en lo necesario el *tratamiento*.

Anualmente se evaluarán las complicaciones diabéticas crónicas (revisión oftalmológica que incluya fondo de ojo, microalbuminuria y aclaramiento de creatinina anuales).

- Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa

El diagnóstico de diabetes se hace mucho tiempo después de que los procesos etiopatogénicos de la DM se hallan iniciado (Figura 8).

Con este término la NDDG quiso relegar al olvido los términos "prediabetes" y "diabetes potencial" y evitar catalogar a un individuo de "enfermo" cuando realmente no ha padecido anomalía alguna del metabolismo hidrocarbonado, y pueda no padecerla nunca.

LA DM TIPO 1 es más probable en familiares de pacientes diabéticos Tipo 1, (Tabla XIII). Con el fin de detectar esta predisposición se están investigando algunos marcadores genéticos de anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa en familiares directos de los pacientes.

Consecuencia del daño inmunitario la secreción de insulina empieza a fallar, observándose una pérdida de la primera fase de secreción insulínica medida durante el test de tolerancia i.v. a glucosa. El riesgo de padecer DM tipo 1 es del 50% a 5 años en familiares de diabéticos Tipo 1 con ICA+ y test de tolerancia a la glucosa más de una vez patológico (Schatz y cols, 1995). El siguiente evento en el tiempo es hacerse patológica la sobrecarga oral de glucosa y al final se hace diagnosticable la DM tipo 1.

Por desgracia un muestreo de la población en este sentido no está indicada por no disponer de armas terapéuticas suficientemente eficaces e inocuas en este periodo.

La fase prediabética de la DIABETES TIPO 2 también se inicia por una predisposición genética innata, con mayor peso específico que en la DM tipo 1. Los hermanos gemelos univitelinos de una Diabetes tipo 2 la padecerán casi con seguridad. Conforme la similitud genética en otros familiares va disminuyendo también lo hace las posibilidades de padecer la enfermedad, de forma que sólo una cuarta parte de los hermanos de diabéticos tipo 2 la padecen. Sólo aquellos con una mutación demostrada o que pertenezcan a un grupo étnico de gran prevalencia de DM tipo 2 podrán mostrar marcadores genéticos concretos.

Sobre esta predisposición la aparición de una resistencia insulínica (obesidad por ejemplo) conduce al hiperinsulinismo, fase precoz de la DM tipo 2.

Los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, glucemia basal alterada y

DMG se encuentran más predispuestos a padecer DM tipo 2.

Aunque a nivel de la población general no se plantea un muestreo de la anomalía potencial de la tolerancia a la glucosa (ni siquiera de la intolerancia a los hidratos de carbono), el Comité de Expertos ha considerado la realización de los tests diagnósticos necesarios para el diagnóstico de DM en todo paciente sospechoso (Tabla VI).

- Programación y seguimiento de la diabetes en el embarazo

El tratamiento de las DMPG debería comenzar antes de la concepción, programando el embarazo en todas las diabéticas. Antes del embarazo sería conveniente una evaluación y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones de la forma habitual para cualquier diabético, tal como hemos expuesto en otros capítulos, y un estricto control glucémico durante seis a doce meses antes de intentar la concepción, reforzando en este periodo la educación diabetológica que incluya la necesidad de frecuentes autocontroles y ajustes insulínicos que le lleven a una HbA1C inferior al 7%, así como la retirada de hábitos nocivos como el alcohol y el tabaco.

Cuando la paciente se presenta en consulta embarazada sin una evaluación y control previos, se impone llevarla rápidamente a un buen control diabético.

Sería aconsejable en los primeros diez años de su diabetes (mejor los cinco primeros), aunque no estaría contraindicada después con una vigilancia médica adecuada si no hay complicaciones avanzadas.

Al plantearse el embarazo muchas pacientes consultan sobre la herencia de su diabetes. Es bueno exponerles que el futuro hijo de una madre con DMG tipo 1 tiene un 2 a 5% de posibilidades de padecer la DM tipo 1 (en comparación con el 0,3% en la población general -Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991-) y aunque sería más probable la transmisión en el caso de una DM tipo 2, esta diabetes suele ser menos agresiva y aparecer en años más avanzados de la vida. Por tanto el factor hereditario no suele representar un condicionante importante en la decisión de quedar embarazada.

En cualquier caso el seguimiento de una embarazada diabética debe ser multidisciplinario (Endocrinólogo, Obstetra, Pediatra, ATS especializada) (Tablas XIV y XV):

El planteamiento de una interrupción voluntaria del embarazo en los plazos legales se podría plantear en pacientes con retinopatía avanzada y en las nefropatías importantes, informándole de los riesgos con objetividad.

Es trascendental encontrar el momento adecuado del parto. Adelantarlo puede conllevar riesgo de distress respiratorio por inmadurez pulmonar fetal, pero retrasarlo aumenta los peligros asociados a la macrosomía y aumenta la frecuencia de muertes perinatales inexplicadas. Para evitar una y otra es conveniente la amniocentesis y el seguimiento ecográfico y monitorización de los tonos cardíacos fetales.

Los esfuerzos del parto pueden predisponer a desprendimiento de retina o hemorragia vítrea en pacientes con retinopatía avanzada o hemorragia vítrea, pero no está claro si los riesgos de la cesárea no serán mayores.

TABLA I.- CLASIFICACION DE LA DM (Expert Committee, 1997)

DIABETES MELLITUS TIPO 1

- A.- Inmune
- B.- Idiopática

DIABETES MELLITUS TIPO 2

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS:

- A.- Defectos genéticos de la función de la célula β
- B.- Defectos genéticos en la acción insulínica
- C.- Enfermedades del pancreas exocrino
- D.- Endocrinopatías
- E.- Inducidas por farmacos o productos químicos
- F.- Infecciones
- G.- Formas raras de diabetes inmunes
- H.-Otros síndromes genéticos asociados con diabetes

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Tabla IIa.- DIFERENCIAS ENTRE DM TIPOS 1 y 2

| | | TIPO 1 | TIPO 2 |
|---------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| EPIDEMIOLOGIA | Prevalencia | Infrecuente | Frecuente |
| | Estación | Invierno | Cualquiera |
| | Herencia en univitelinos | <50% | >95% |
| CLINICA | Historia familiar | Infrecuente | Frecuente |
| | Obesidad | Infrecuente | Frecuente |
| | Edad | Generalmente <30 años | Generalmente >30 años |
| | Inicio | Rápido | Lento |
| | Cetoacidosis | Frecuente | Ausente |
| | Tratamiento insulínico | Imprescindible | No al inicio |
| | Trat* Antidiabético oral | Ineficaz | Eficaz |
| | Complicaciones microvasculares | Tras 5 años | A veces desde inicio |

Tabla IIb.- DIFERENCIAS ENTRE DM TIPOS 1 y 2

| | | TIPO 1 | TIPO 2 |
|---------------------|-----------------------------------|------------|--------------|
| ANATOMIA PATOLOGICA | Nº Celulas beta | Disminuido | Variable |
| | Insulinitis | Frecuente | Ausente |
| ETIOPATOGENIA | Secreción endógena de insulina | Deficiente | Variable |
| | Asociación HLA | Frecuente | Infrecuente |
| | Autoanticuerpos (ICA y otros) | Frecuentes | Ausentes |
| | Ac organo-específicos | Frecuentes | Infrecuentes |
| | Asociación patologías autoinmunes | Frecuentes | Infrecuentes |

Tabla III.- SINDROMES GENETICOS ASOCIADOS A DM

(Modificada de Expert Committee, 1997)

DEFECTOS GENETICOS DE LA FUNCION DE LAS CELULAS β :

MODY

DNA Mitocondrial

Otros

DEFECTOS GENETICOS DE LA ACCION DE LA INSULINA:

Resistencia a la insulina tipo A

Leprechaunismo

S. Rabson-Mendenhall

Diabetes Lipoatrófica

Otros

OTROS SINDROMES GENETICOS ASOCIADOS A VECES A DM

S. Down

S. Wolfram

Ataxia de Friedreich

Corea de Huntintong

S. Lawrence Moon Beidel

Distrofía miotónica

Porfiria

S. Prader Willi

Otros

**Tabla IV.- ENFERMEDADES PANCREATICAS EXOCRINAS Y
ENDOCRINOPATIAS ASOCIADAS A DM**

(Modificada del Expert Committee, 1997)

ENFERMEDADES PANCREATICAS EXOCRINAS

Pancreatitis
Trauma o pancreatectomía
Neoplasia
Fibrosis quística de páncreas
Hemocromatosis
Pancreopatía fibrocalculosa
Otros

ENFERMEDADES HORMONALES

Acromegalia
Síndrome de Cushing
Feocromocitoma
Otros

**Tabla V.- FARMACOS, AGENTES QUÍMICOS E INFECCIONES ASOCIADAS
A DM Y FORMAS RARAS DE DM
(Modificada de Expert Committee, 1997)**

FÁRMACOS Y PRODUCTOS QUÍMICOS

Pentamidina
Ac nicotínico
Glucocorticoides
Diazóxido
Agonistas β adrenérgicos
Tiazidas
Dilantina
 α -interferón
Otros

INFECCIONES

Rubeola congénita
Citomegalovirus
Otras

FORMAS RARAS DE DIABETES INMUNE

S. del hombre rígido
Anticuerpos anti receptor de insulina
Otras

TABLA VI.- INDICADORES CLINICOS DE ALTO RIESGO DE DIABETES MELLITUS

Consenso Español 1996:

- 1.- Personas con historia familiar de diabetes
- 2.- Personas obesas
- 3.- Personas mayores de 40 años con hipertensión arterial o dislipemia
- 4.- Mujeres con historia obstétrica mórbida o hijos macrosómicos
- 5.- Antecedentes de diabetes gestacional
- 6.- Todas las mujeres gestantes

Expert Committee, 1997:

- 1.- Todos los individuos de ≥ 45 años de edad, repitiéndolo cada 3 años
- 2.- Obesos (Peso corporal deseable $\geq 120\%$ o IMC ≥ 27 Kg/m²)
- 3.- Antecedentes de Diabetes Mellitus en familiar de primer grado
- 4.- Poblaciones de alto riesgo
- 5.- Mujeres que hayan tenido recién nacidos de >4140 gr o han padecido DMG
- 6.- HTA ($\geq 140/90$ mm Hg)
- 7.- HDL-Colesterol ≥ 35 mg/dl y/o Triglicéridos ≥ 250 mg/dl
- 8.- Intolerancia a hidratos de carbono o glucosa basal alterada en analisis previos

**TABLA VII.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS
(Expert Committee, 1997)**

| TIPO ALTERACION | MOMENTO TOMA | GLUCEMIA |
|---|---------------------|--------------------|
| Glucemia basal alterada | Ayunas | 110-125 |
| Intolerancia a hidratos de carbono | 2 horas tras S.O.G. | 140-199 |
| Diabetes Mellitus | Ayunas | ≥ 126 |
| | 2 horas tras S.O.G. | > 200 |
| | Casual | > 200 + Síntomas |

TABLA VIII.- CONDICIONES DE REALIZACION DE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA (S.O.G.)

1.- Tres días previos a la S.O.G. el ejercicio y dieta serán los habituales, con más de 150 gr/día de hidratos de carbono y evitar el alcohol y en lo posible fármacos como los que alteran la tolerancia a hidratos de carbono

2.- Se hará una extracción basal después de 10 a 14 horas de ayunas, en las que sólo se permitirá beber agua.

3.- La S.O.G. con 75 gr de glucosa en los adultos, ó 1,75 gr/Kg peso en los niños (hasta un máximo de 75 gr), 100 gr en las gestantes, disueltos en 250 a 300 ml de agua fría, bebida en cinco minutos

4.- Se hará nueva extracción a los 120 minutos (en gestantes a los 60, 120, y 180 minutos), esperando las extracciones sentado o acostado, sin tomar alimentos ni fumar ni beber (salvo agua).

5.- Separar el plasma por centrifugación en las cuatro horas siguientes, congelándolo si no puede determinarse la glucemia en dicho plazo.

**TABLA IX.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL (O'Sullivan y Mahan, 1964)**

| TIPO ALTERACION | MOMENTO TOMA | GLUCEMIA |
|--|---------------------|-----------------|
| Diabetes Mellitus Gestacional (2 ó más determinaciones) | Ayunas | >105 |
| | 1 hora tras S.O.G. | >190 |
| | 2 horas tras S.O.G. | >165 |
| | 3 horas tras S.O.G. | >145 |

TABLA X.- CLASIFICACION DE WHITE DE LA DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

CLASES:

- A - Diabetes mellitus controlada con dieta*
- B - Edad de aparición de la diabetes >20 años o duración <10 años*
- C - Edad de aparición de la diabetes de 10 a 19 años o duración de 10-19 años*
- D - Edad de aparición <10 años o duración >20 años o retinopatía diabética o HTA sin preeclamsia
- E - Enfermedad vascular pélvica (calcificación radiográfica)
- F - Nefropatía diabética
- G - Múltiples embarazos fracasados
- H - Cardiopatía isquémica arteriosclerótica
- R - Retinopatía proliferativa o hemorragia vítrea
- T - Trasplante renal antes del embarazo

* Las clases A a C no han de presentar complicaciones vasculares

TABLA XI.- EVALUACION CLINICA INICIAL DE LA DM

- Descartar complicación diabética aguda y cuadro agudo desencadenante.
- Iniciar tratamiento
- Evaluar situación orgánica general:
 - . historia completa
 - . exploración
 - . analítica general
 - . ECG y Rx tórax (opcionales)
 - . Buscar etiologías/patologías asociadas
- Valoración de órganos diana de complicaciones diabéticas:
 - . Estudio oftalmológico (con fondo de ojo)
 - . Microalbuminuria, aclaramiento creatinina y orina elemental
- Evaluación impacto personal, familiar, social, laboral o escolar.

TABLA XII.- SEGUIMIENTO CLINICO DE LA DM

Al menos **trimestralmente**:

- Valoración clínica general
- Estimación del control glucémico:
 - .Sangre: Autocontroles, Glucemia basal, lípidos, HbA1C
 - .Orina elemental (glucosuria, cetonuria, proteinuria)
- Completar educación diabetológica y resolver dudas
- Revisar tratamiento

Anualmente:

- Revisión oftalmológica (con fondo de ojo)
- Microalbuminuria y aclaramiento creatinina

Tabla XIII.- FRECUENCIA APROXIMADA DE LA DM TIPO 1 SEGUN LA HISTORIA FAMILIAR

| | | |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|
| SIN Hª FAMILIAR | | 0,3% |
| CON Hª FAMILIAR | Hermanos | 6% |
| | HLA-identicos | 10-20% |
| | 1 haplotipo HLA-identico | 5% |
| | HLA-diferentes | 1% |
| | Hijos | Padre diabético 5% |
| | | Ambos padres diabéticos 25% |
| ICA+/IAA+ | | 65% |

**TABLA XIV.- PRUEBAS A REALIZAR INICIALMENTE
EN GESTANTES DIABETICAS NO COMPLICADAS**

1. Historia y exploración con TA, peso y talla
2. Hemograma/bioquímica sangre y orina , TSH, ClCr
3. Revisión oftalmológica (Fondo de ojo)
4. Educación diabetológica-normas higiénicas
5. Estudio obstétrico con ecografía y citología cervical
6. Serología lues, rubeola, cultivo gonorrea
7. Factor Rh

**TABLA XV.- SEGUIMIENTO DE GESTANTES
DIABETICAS**

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Cada mes (hasta 32ª semana) | Historia y exploración, con TA y peso |
| | HbA1C, autocontroles |
| | Glucosuria y albuminuria, |
| Cada 3 meses (hasta 32ª semana) | HTO |
| | Aclaramiento de creatinina |
| | Estudio oftalmológico (Fondo de ojo) |
| | Ecografía obstétrica |
| 16ª-18ª Semanas | Alfa-fetoproteína sérica |
| 32ª-36ª Semanas | Visitas cada 15 días |
| | Tests de bienestar fetal |
| >36ª Semanas | Visitas semanales hasta parto |
| Antes parto | Amniocentesis si procede |

Fig 1.- Protocolo diagnóstico general de la Diabetes Mellitus

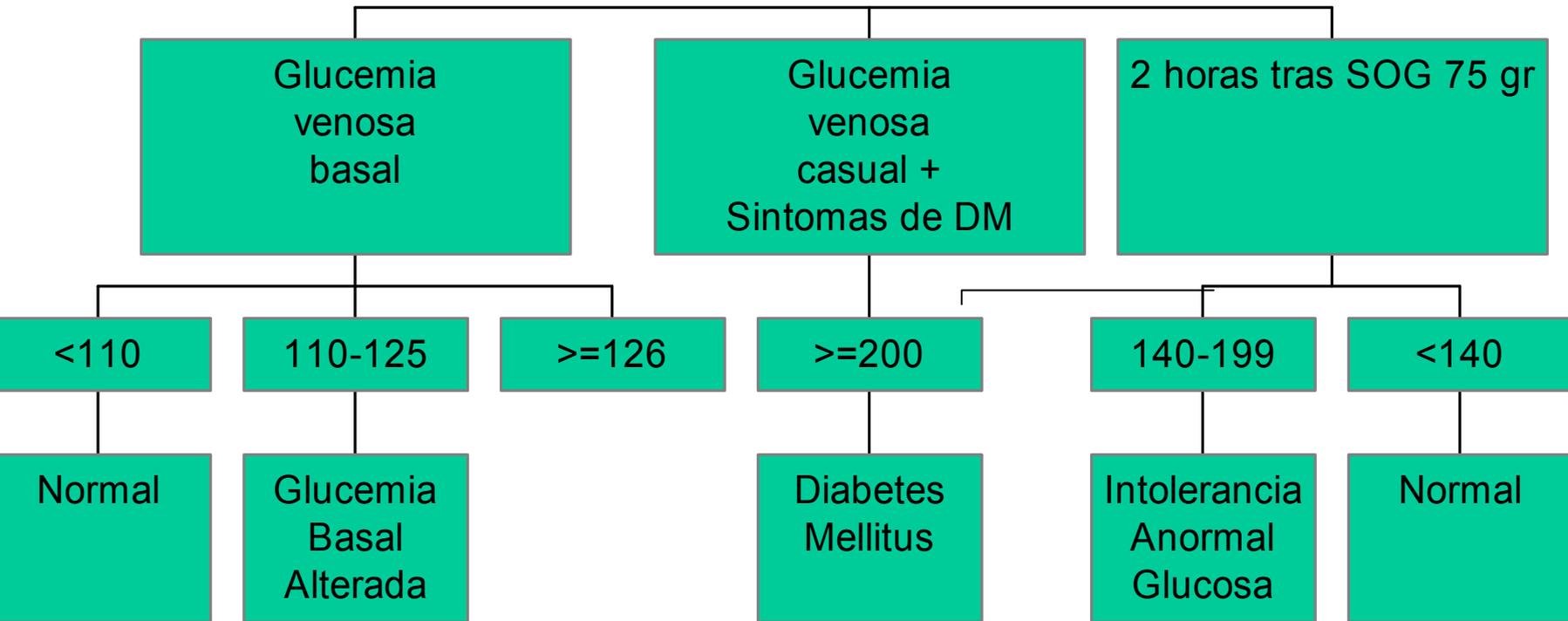
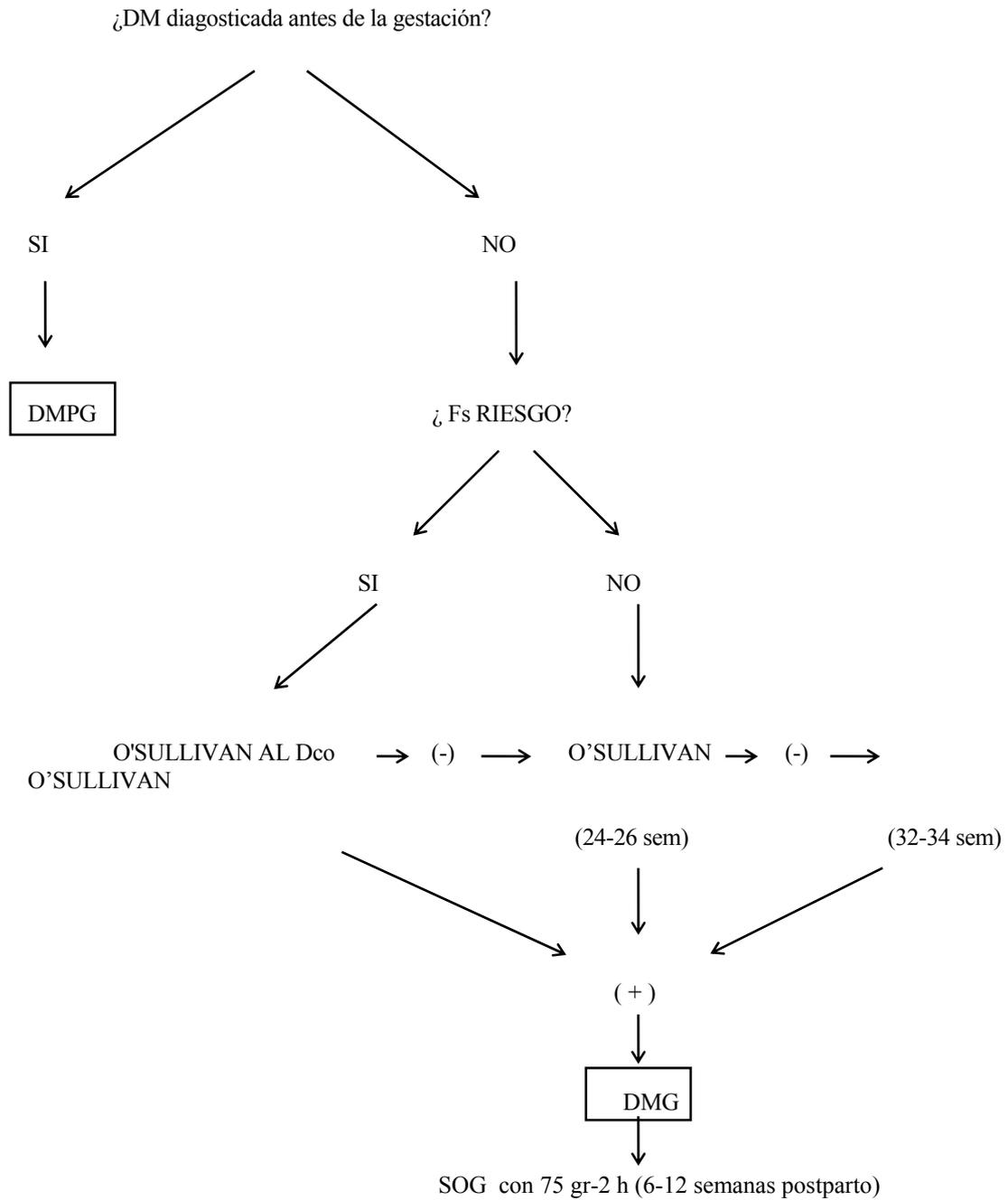
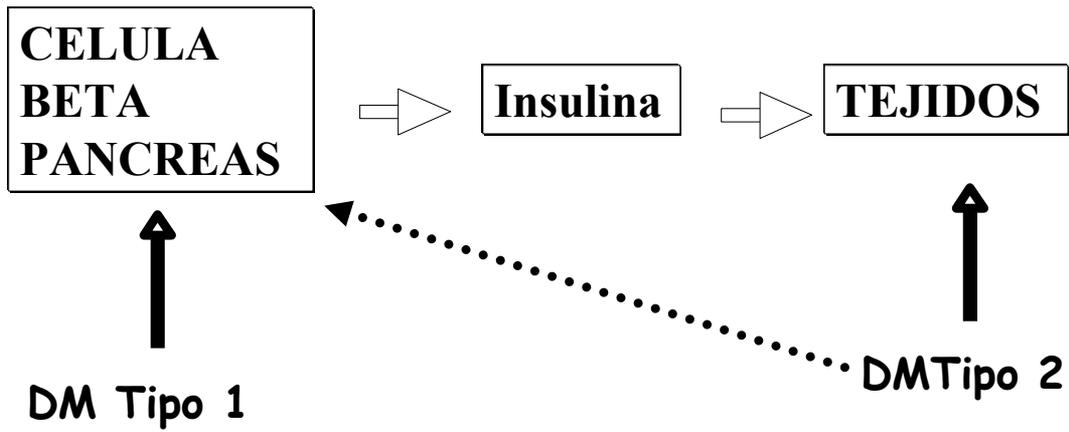


FIGURA 2.- ESQUEMA PARA EL DIAGNOSTICO DE DM EN LA GESTACION

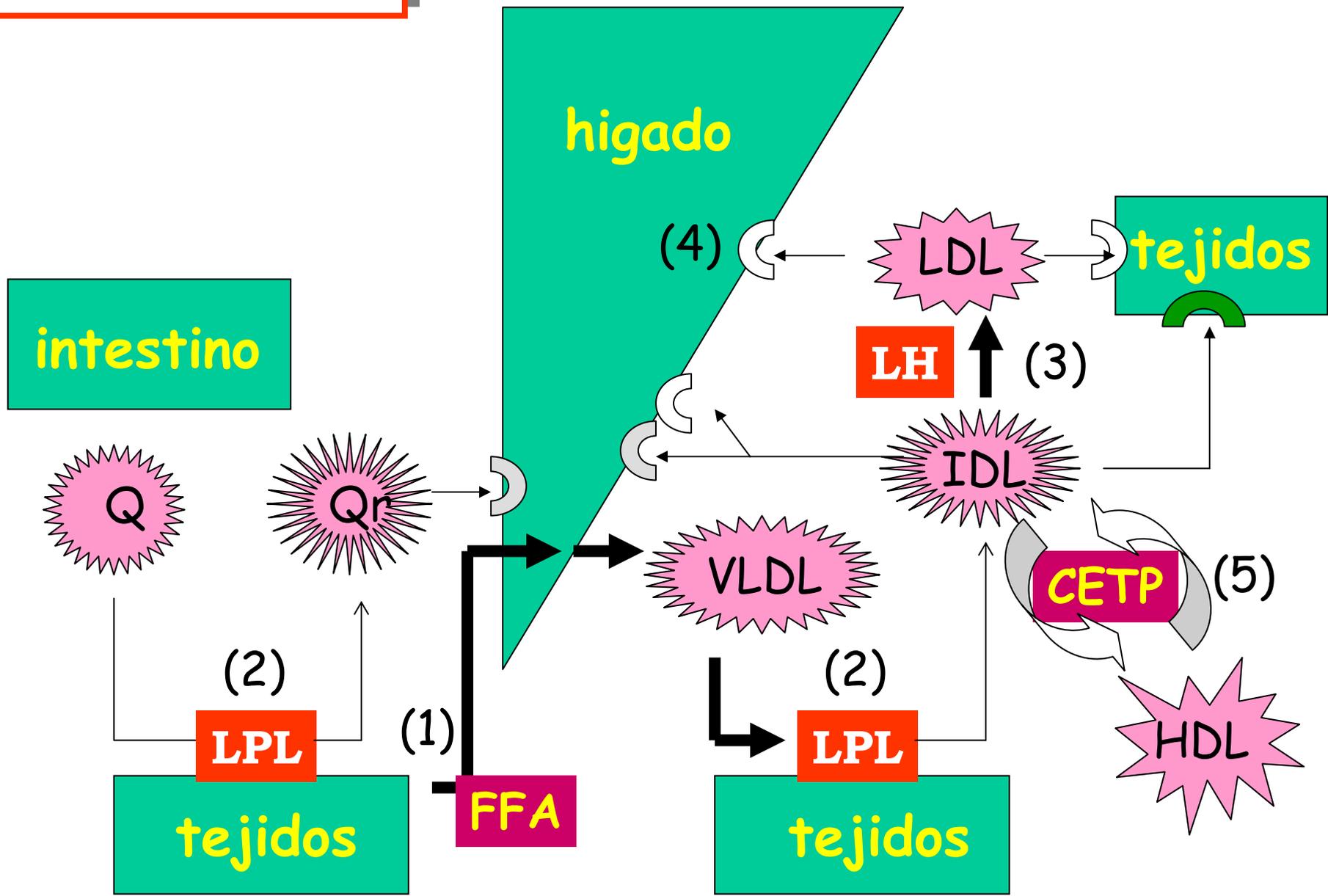




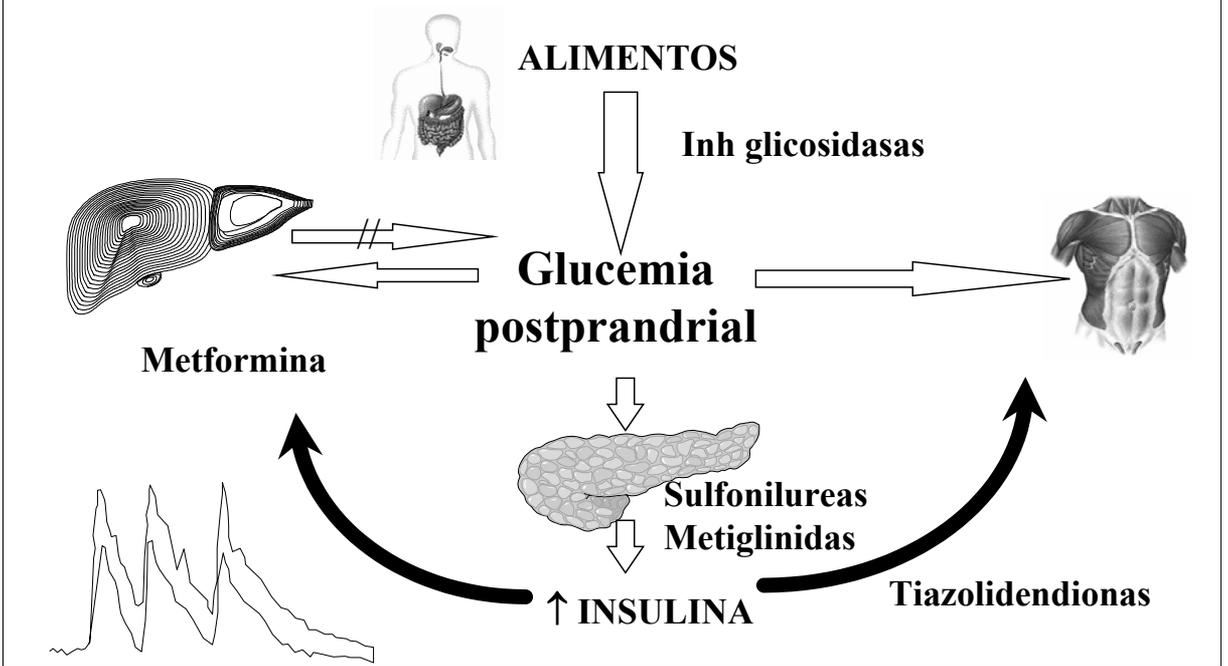
Predomina la falta de insulina
Necesitan insulina desde el inicio
Generalmente jóvenes y delgados

Predomina Resistencia Insulínica
No necesitan insulina desde el inicio
Generalmente obesos de edad media

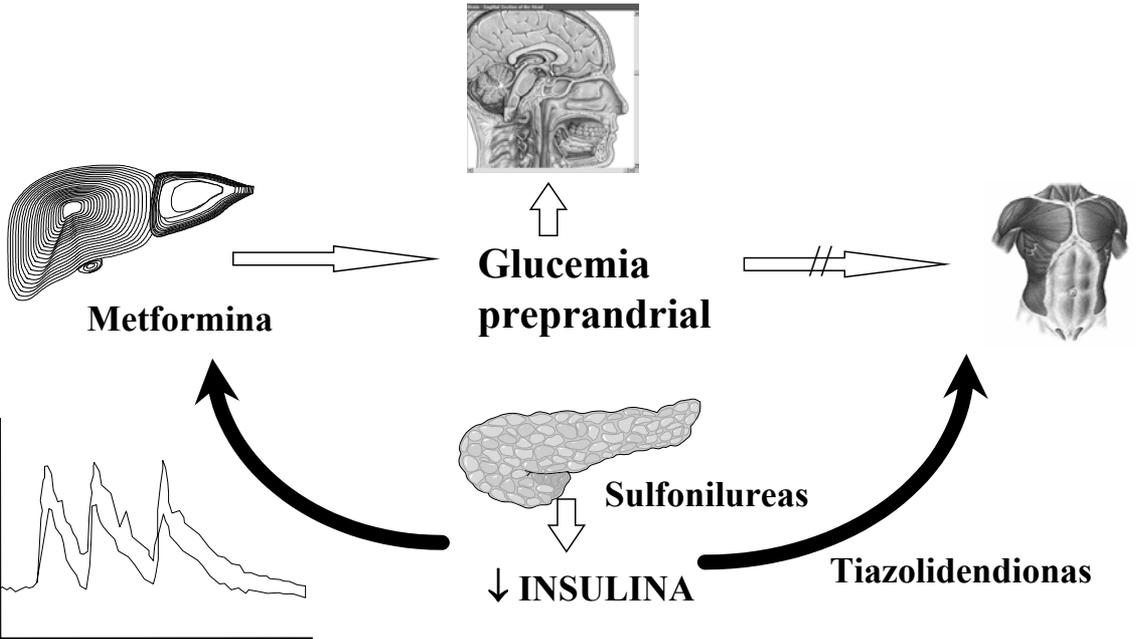
Fig 11. -Lipoproteínas en la Diabetes



Diabetes: Situación postprandrial



Diabetes: Situación preprandrial



Recomendaciones de control glucémico



| | Bajo Riesgo | Riesgo Arterial | Riesgo Microvascular |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| HbA1c (%) | ≤6.5 | 6.5-7.5 | >7.5 |
| Glucemia (Plasma Venoso) Basal/preprandrial | <110 | ≥110 | >125 |
| Autoanálisis domiciliario Basal/preprandrial Postprandial (pico) | <100 <135 | ≥100 ≥135 | ≥110 >160 |

Recomendaciones diabetes tipo 2



Iniciar Antidiabéticos:

Con FR: si $HbA1C > 6,5\%$ o *Glucemia basal* > 110 mg/dl

Sin FR: si $HbA1C > 7,5\%$ o *Glucemia basal* > 125 mg/dl

Estatinas si > 40 años o enf. CVS

si > 20 años + microalb ó alto riesgo

Fenofibrato si Tg > 200

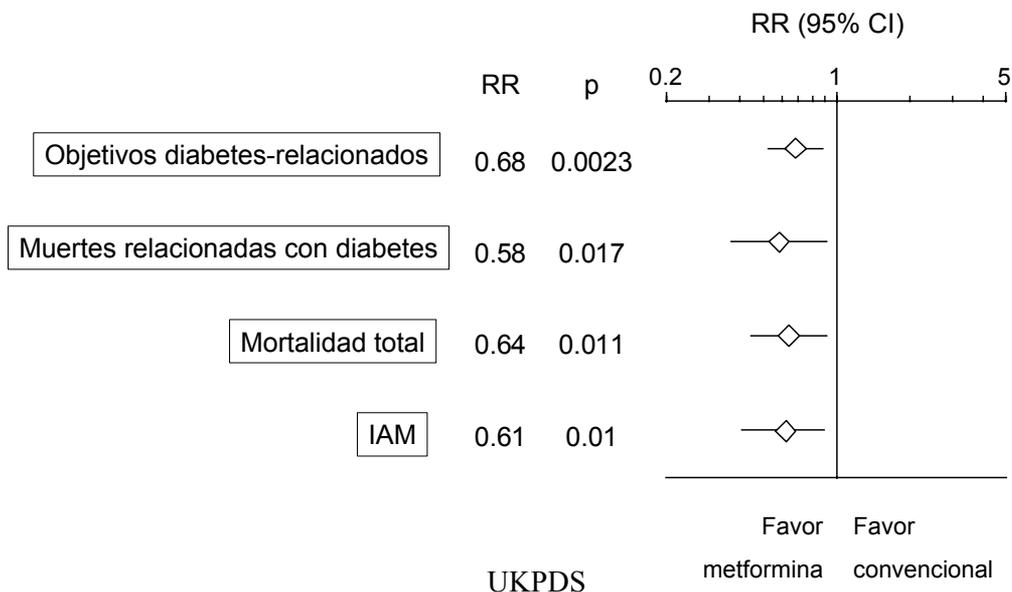
Aspirina si enf. CVS o alto riesgo

considerar clopidogrel si enf CVS

Antihipertensivos para TA 130/80

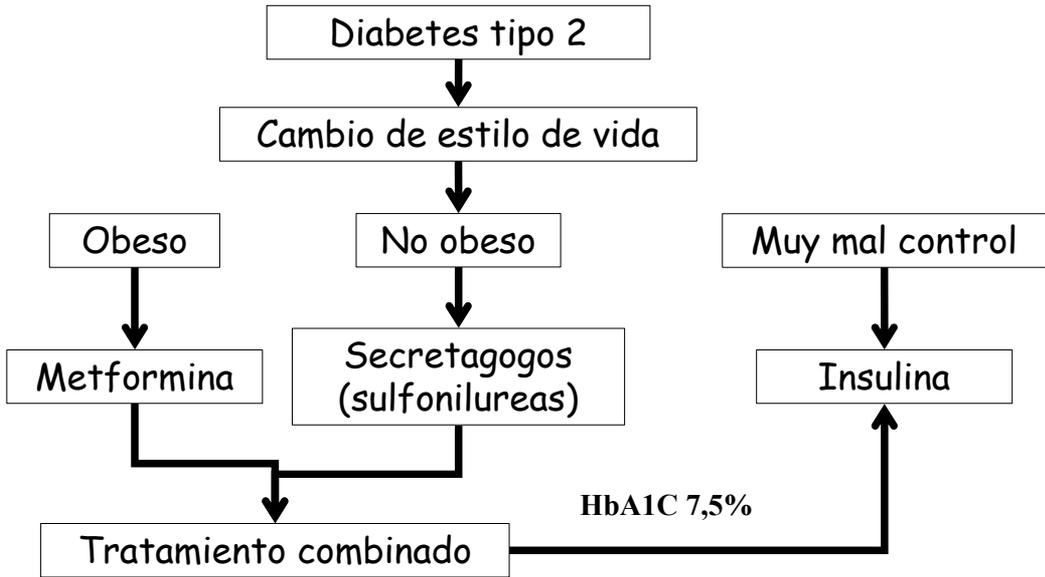
Metformina

Pacientes con sobrepeso con metformina



En el subgrupo de 1074 pacientes con sobrepeso hubo un beneficio sobre complicaciones micro y macrovasculares, mortalidad por diabetes y mortalidad global, cuando se trataban en monoterapia con metformina.

Cuando se asociaba metformina a sulfonilureas aumentaba las mortalidad para diabetes y la global, aunque estudios epidemiológicos y metanálisis posteriores no han corroborado estos hallazgos, por lo que dicha asociación sigue recomendada por la guía de la diabetes mellitus tipo 2 de la IDF, cuando no es útil alguno de los medicamentos en monoterapia (Nathan D. Some answers, more controversy, from UKPDS. Lancet 352: 832-833)



Guía global para DM tipo 2
IDF, 2005

Metformina

- Anti-hiperglucémica
- Estabiliza reduce peso
- Mejora perfil lipídico
- No riesgo hipoglucemia
- Mejora insulín resistencia
- Efectos beneficiosos vasculares

Pero

- Cuidado en insuficiencia renal.

Galega officinalis (Galega o Lila de Francia)

El uso extenso de la Galega como antidiabético en Europa durante la Edad Media ha quedado justificado por el aislamiento de la guanidina, un principio activo dotado de actividad hipoglucemiante. Aunque la guanidina pura es demasiado tóxica para ser empleada como medicamento, ya en 1920 se introdujeron en la clínica dos derivados semi-sintéticos mejor tolerados la sintalina A y la sintalina B. Estos fármacos fueron abandonados al aparecer la insulina pero varias décadas más tarde constituyeron el punto de partida para el desarrollo de la metformina, una bisguanina hoy día ampliamente utilizada.

La planta de America del Sur *Ilex guayusa*, rica en guanidina es todavía hoy día utilizada por los indios del Amazonas. El extracto de las hojas de esta planta retrasa la diabetes inducida por aloxano en los animales de laboratorio

Tiazolidendionas (TZD)

- Metabolismo de la glucosa (mejora resistencia insulina)
- Metabolismo lipoprotéico (disminuye Tg y aumenta HDLc)
- Mejora de la Biología vascular:
 - Reduce reestenosis en diabéticos y no diabéticos
 - Mejoría de la reactividad vascular
 - Mejoría de parámetros inflamatorios

Pero

- Edema
- Ganancia de peso
- ¿Insuficiencia cardíaca?

Tratamientos en ensayos clínicos en la diabetes

- **Incretinas o péptidos insulino-trópicos** (GLP-1, agonistas GLP-1, inhibidores de la degradación GLP-1)
- **Amilina** (análogos de amilina)
- **Nuevas vías de administración de insulina** (Inhalación, oral, nasal, transdérmica)
- **Análogos PPAR gamma/alfa** (muraglitazar)
- **Controlar la obesidad** (Rimonabant)