

Western University of Medical Sciences. Pomona. California

SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

*César Ochoa Martínez*¹.

INTRODUCCIÓN

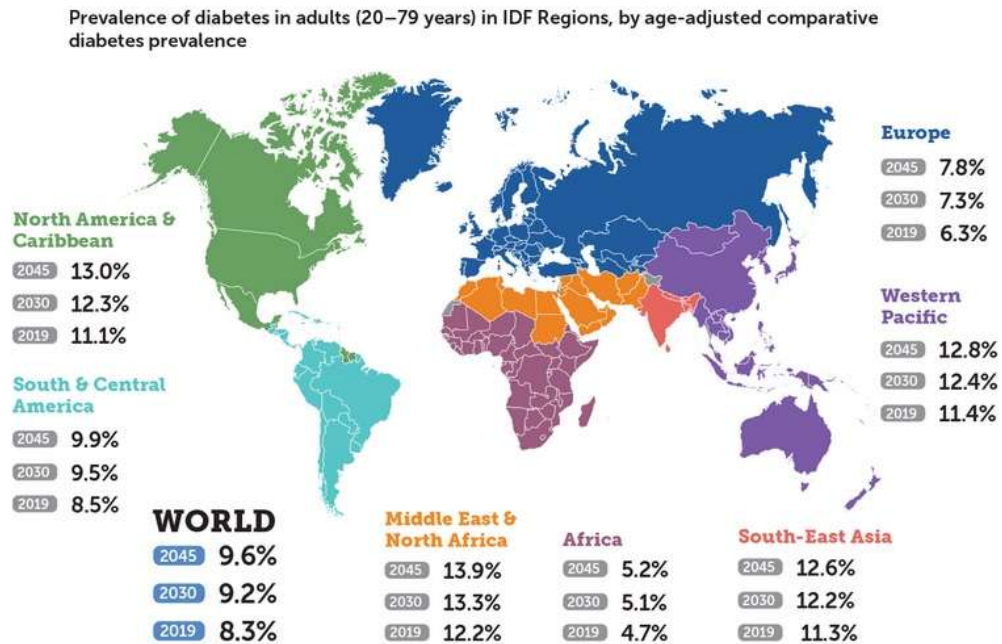
Ha ocurrido un cambio trascendental en el cuadro de salud de las poblaciones (pos)modernas. De un cuadro de salud dominado en el pasado por las enfermedades infecciosas, hoy la morbilidad de las colectividades humanas está dominada por las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).¹ De entre las ECNT, 4 representan el 82 % de todas las muertes atribuidas a ellas: las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer y la Diabetes mellitus.² El término “enfermedad crónica no transmisible” designa a aquellas afecciones extendidas en el tiempo que no puede ser explicadas por la causalidad clásica “agente infeccioso → enfermedad infecto-contagiosa”, de las que no se puede hablar de una cura efectiva, sino solo de remisión y control; y cuyo tratamiento involucra varios elementos terapéuticos (temporales | permanentes, únicos | combinados).

En su momento, se esparció el estereotipo “sociedades económicamente afluentes → prevalencia elevada de ECNT” vs. “sociedades subdesarrolladas → enfermedades infecto-contagiosas”. Pero en esta actualidad no parece que ninguna colectividad pueda escapar de la doble carga de morbilidad.³ En las sociedades desarrolladas del Primer Mundo, las enfermedades cardio- y cerebro-vasculares y el cáncer han dominado el cuadro de salud tras la posguerra; morbilidad compuesta en años recientes por las enfermedades infecciosas emergentes como la tuberculosis y el VIH/sida.⁴ Por su parte, en las sociedades del Tercer Mundo (situado en la periferia del aquel denominado “Primero”), todavía no se ha logrado abatir la carga impuesta por las enfermedades infecto-contagiosas (entre ellas, la tuberculosis, la malaria y el paludismo, el VIH/sida), y ya han hecho su irrupción las ECNT.⁵⁻⁶ De hecho, las ECNT se expanden con mayor intensidad entre los países de Asia, África, y América latina.⁵⁻⁶

Estas dolorosas realidades impulsaron en su momento al Dr. John E. Anderson, Presidente de la Asociación [Norte]Americana de Diabetes (reconocida por sus siglas en inglés ADA de *American Diabetes Association*), a preguntar al auditorio reunido con motivo del 73 Congreso de la asociación en Junio del 2013 en la ciudad de Chicago (Illinois) si los médicos e investigadores están preparados para el tsunami representado por el alza en la incidencia global de la Diabetes mellitus (DM).⁷ Hoy se estima que más de 300 millones de personas (cerca del 5 % de la población mundial) padece de DM, y la mitad de ellas ya muestra las complicaciones de la enfermedad.⁷

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Endocrinología.

Figura 1. Territorios y regiones con el mayor número de personas diagnosticadas con Diabetes mellitus. Las cifras se muestran para sujetos con edades entre 20 – 79 años.



Referencia: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (Editor: Mbanja JC). Novena Edición. Bruselas: 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2019.

Si bien se ha reconocido desde hace muchos años que la DM puede tener una carga hereditaria importante,⁸ no es menos cierto que el alza observada en los últimos años en la incidencia de la enfermedad se ha trazado hasta los estilos de vida de las personas y las poblaciones.⁹⁻¹⁰ De resultados de una mejor apreciación de la enfermedad, y una sin precedentes actividad de investigación y desarrollo, se tienen hoy mejores alternativas de tratamiento de la DM. Estas opciones varían desde hipoglicemiantes orales y análogos de la insulina hasta fármacos novedosos como los promotores del efecto incretina y tratamientos quirúrgicos como la cirugía bariátrica*. En la actualidad, las compañías farmacéuticas globales (y que integran la “Big Pharma”) experimentan con 180 medicinas para la DM, de ellas 52 para el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.¹¹ Y sin embargo, se está lejos de una solución definitiva. Cada año, el ciclo de I + D se inicia con 5,000 – 10,000 candidatos. De todos ellos, solo uno será eventualmente aprobado por las agencias reguladoras, y lo será al cabo de 10 – 15 años de trabajos y esfuerzos, y miles de millones de dólares invertidos.¹² Luego, no se debe (no se puede) esperar por la “Big Pharma” para la resolución definitiva de la DM, mientras se tienen otras

* La cirugía metabólica se reserva para aquellos sujetos no obesos pero agobiados por el exceso de comorbilidades de la Diabetes mellitus.

opciones más costo-efectivas a la mano, como la promoción del ejercicio físico, la reeducación del paciente en los cambios de los estilos de vida y dietéticos, y la restricción del contenido energético de la dieta regular.¹³

Figura 2. Países con el mayor número de personas diagnosticadas con Diabetes mellitus. Las cifras se muestran para sujetos con edades entre 20 – 79 años.



Referencia: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (Editor: Mbanya JC). Novena Edición. Bruselas: 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2019.

La epidemiología de la Diabetes mellitus

En la actualidad, más de 450 millones de personas viven con DM en el mundo.¹⁴ La DM afecta a todos los países del globo, sin excepción a la regla. Tres de cada 4 de los países denominados “en vías de desarrollo” sufren esta epidemia. Diez países tienen el dudoso mérito de concentrar las dos terceras partes de los enfermos de DM de este mundo. De ellos, la China, la India y los Estados Unidos reúnen la mitad de los diabéticos del globo. Uno de cada 3 niños que nacieron en el año 2000 tiene la probabilidad de desarrollar DM durante su vida. México ocupa el sexto lugar en orden de prevalencia, con 12.8 millones de personas afectadas.¹⁵ Este número equivaldría al 8 – 10 % de la población mexicana. Y sin embargo, una pregunta todavía queda por ser aclarada. Se había pronosticado que la cifra crítica de 300 millones de diabéticos se debería haber alcanzado solo en el año 2050. ¿Qué pasó entonces que la cifra ha sido ampliamente sobrepasada 40 años antes de la fecha predicha?

Avanzando una definición de la Diabetes mellitus

El término *Diabetes* denota varias enfermedades metabólicas todas caracterizadas por hiperglucemia que resulta de defectos de la secreción y/o la acción de la hormona insulina.¹⁶⁻¹⁷ En casos seleccionados, la DM también resulta de la actuación conjunta de factores ambientales y genéticos. La Tabla 1 muestra cómo se clasifican los defectos de la secreción/acción de la insulina de acuerdo con la causa de los mismos. Se reconocen 4 tipos de Diabetes. La Diabetes tipo 1 sobreviene tras la destrucción de las células β de los islotes de Langerhaans del páncreas (y que se hacen corresponder con el páncreas endocrino).¹⁸ La Diabetes tipo 1 (DMT1) es reconocida hoy como una enfermedad autoinmune que se desarrolla en sujetos susceptibles genéticamente tras la ocurrencia de infecciones virales.¹⁸

Sin embargo, la Diabetes tipo 2 (DMT2) responde a la secreción defectuosa de insulina por parte del páncreas endocrino tras estados de hiperglicemia prolongados en el tiempo.¹⁹ La hiperglicemia crónicamente mantenida conduce a una resistencia cada vez mayor de la periferia a la influencia de la insulina.¹⁹ Ante esta situación, el páncreas endocrino responde con un incremento en la producción y liberación de insulina para forzar la entrada de la glucosa a la célula consumidora.¹⁹ No obstante, transcurrido un tiempo, la producción pancreática de insulina se agota, y la DMT2 termina por instalarse.¹⁹

Tabla 1. Clasificación de los defectos de la secreción/acción de la insulina.

Diabetes mellitus tipo 1

- Causada por la destrucción de las células β

Diabetes mellitus tipo 2

- Causada por un defecto progresivo en la secreción de insulina

Otros tipos específicos de Diabetes mellitus

- Defectos genéticos de la función de las células β y de la acción de la insulina
- Enfermedades del páncreas exocrino
- Pancreatitis inducida por drogas y otras sustancias químicas. El caso de la pancreatitis alcohólica

Diabetes mellitus gestacional (Sin.: Diabetes del embarazo)

Un tercer grupo de Diabetes se debe a defectos genéticos de la función de las células β y/o de las funciones de la insulina. Así, los estados alterados de la utilización periférica de la glucosa pueden ocurrir en mujeres aquejadas del síndrome de ovarios poliquísticos.²⁰ Igualmente, las enfermedades de las glándulas suprarrenales (como lo sería la enfermedad de Cushing) se acompañan de hiperglicemia en ayunas y glucosuria.²¹ También pueden ocurrir cuadros diabéticos tras pancreatitis inducida por drogas y/o químicos, o resultantes de las enfermedades del páncreas exocrino, como sería la pancreatitis crónica alcohólica.²² Todavía se reconocería una cuarta causa de Diabetes cuando ésta se instala durante el embarazo.²³

Tabla 2. Hormonas involucradas en la homeostasis de la glucosa.

Insulina	Glucagón
<ul style="list-style-type: none"> • Producida por las células β del páncreas endocrino • Promueve la internalización de la glucosa por la célula consumidora • Estimula la glucogenogénesis hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Producido por las células α del páncreas endocrino • Inhibe la internalización de la glucosa • Estimula la glucogenolisis hepática, y con ello, la liberación hepática de glucosa para hacerla disponible a las células consumidoras del organismo • Estimula la gluconeogénesis hepática, y de esta manera, la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos como los aminoácidos y el ácido láctico

Sobre la homeostasis de la glucosa

Dos hormonas pancreáticas, la insulina y el glucagón, controlan las cantidades de la glucosa presentes en la sangre al oponerse (y a la vez complementarse) en las acciones biológicas de las mismas. La insulina detiene la utilización periférica de la glucosa, y promueve su internalización, deposición y almacenamiento.²⁴ Por el contrario, el glucagón inhibe la deposición celular de la glucosa, promueve la liberación de la misma por el hígado, y activa mecanismos paralelos para la resíntesis hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis.²⁵ De esta manera, cuando los niveles séricos de glucosa se elevan tras la ingestión de alimentos, la insulina se libera para estimular la internalización de la misma, y su deposición y subsiguiente transformación en glucógeno. Por el contrario, la caída de las concentraciones sanguíneas de glucosa en el interpandrio dispara la liberación pancreática de glucagón, con lo que se interrumpen la internalización y deposición de glucosa, se promueve la degradación del glucógeno hepático hasta las unidades de glucosa constituyentes, y su liberación hacia la sangre; y la conversión de aminoácidos y ácido láctico *de novo* en glucosa.

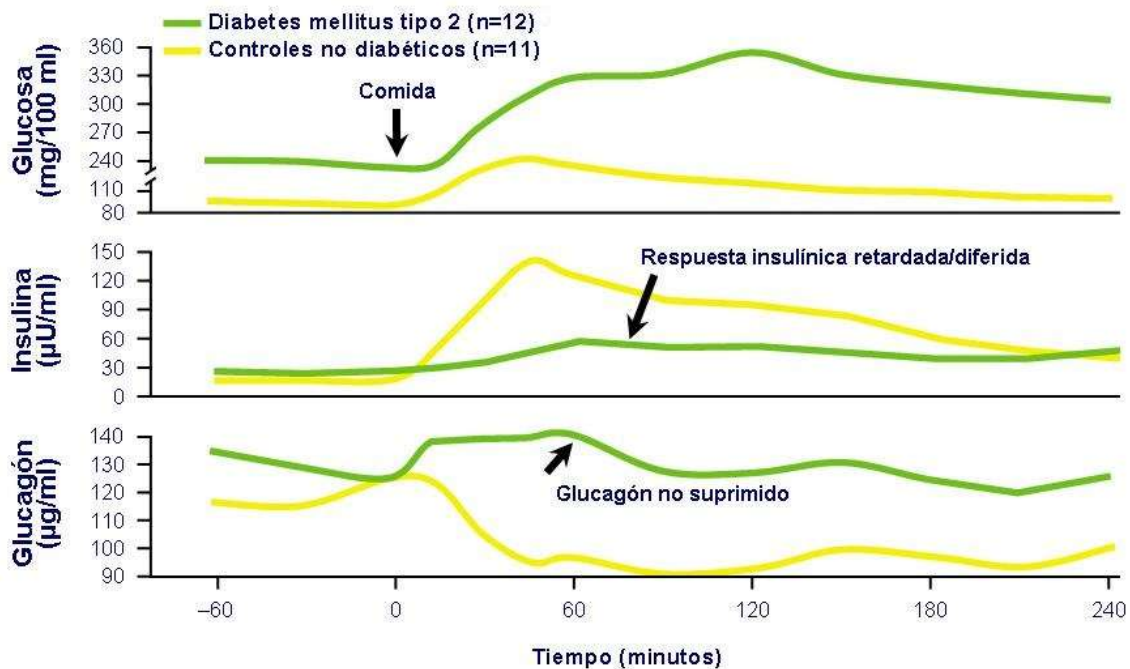
Etio- y fisio-patogenia de la Diabetes tipo 1

La etio- y la fisio-patogenia de la DM guardan estrechas relaciones con la causa primaria de la misma. Como se dijo más arriba, la DMT1 resulta de la destrucción de las células β del páncreas endocrino en individuos susceptibles genéticamente tras una infección viral.²⁶ En tal sentido, se han identificado autoanticuerpos anti-islotos circulantes en el suero de sujetos diabéticos.²⁷ Se ha reconocido la asociación entre el genotipo HLA II DQ2/DQ8 y el riesgo de padecer DMT1 en algún momento.²⁸ La DMT1 puede asociarse con la enfermedad celíaca, que también guarda similares predisposiciones genéticas.²⁹ La destrucción de las células β significa el cese total de la producción de insulina. Ello obliga a la administración exógena de insulina de diversos orígenes al enfermo de por vida.

Figura 3. Fisiopatología de la Diabetes mellitus tipo 2. Respuesta de la insulina y el glucagón después de una comida “rica” en carbohidratos. En el experimento participaron 12 pacientes diagnosticados con Diabetes tipo 2. Once sujetos sanos sirvieron como controles. Las determinaciones de insulina solo se completaron en 5 pacientes diabéticos.

Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2

Respuesta de insulina y glucagón a una comida rica en carbohidratos



Referencia: Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes: Response to carbohydrate and protein ingestion. N Engl J Med 1970;283:109-15.

Eti- y fisio-patogenia de la Diabetes tipo 2

En la patogenia de la DMT2 se mencionan 2 eventos tóxicos. La glucotoxicidad es el primero de ellos.³⁰ La hiperglucemia crónicamente mantenida en el tiempo ocasiona eventualmente la reducción en la secreción de insulina, y una menor sensibilidad de la periferia a la acción de la misma. La lipotoxicidad es el segundo evento involucrado en la patogenia de la DMT2.³¹⁻³² La resistencia a la insulina afecta al adipocito, lo que da lugar a una lipólisis incontrolada, y con ello, el aumento de los ácidos grasos libres circulantes en la sangre y el incremento de la producción hepática *de novo* de glucosa.

La génesis de la DMT2 involucra casi todos los órganos de la economía, ampliando así una visión clásica apuntada por el Dr. DeFronzo cuando avanzó el concepto del “triumvirato ominoso”.³³ Veinte años después, el propio autor propuso el “octeto ominoso” al incorporar las contribuciones a la insulinoresistencia del intestino delgado, el cerebro, el riñón, las células α del páncreas y el tejido adiposo.³⁴ Sin embargo, hoy en día se considera que la regulación de la utilización periférica de la glucosa es un proceso mucho más complejo, y con el transcurso de los años otros órganos y sistemas de la economía se han involucrado en la regulación periférica de la sensibilidad a la acción de la insulina.

Existe un tiempo de latencia entre el desencadenamiento de los eventos metabólicos de la DMT2 y el reconocimiento diagnóstico de la misma.³⁵ Luego, es probable que puedan transcurrir de 4 a 12 años hasta que la DMT2 sea diagnosticada, aun cuando durante todo este tiempo ya existe insulinoresistencia, hiperglicemia, y secreción inadecuada de insulina pancreática.

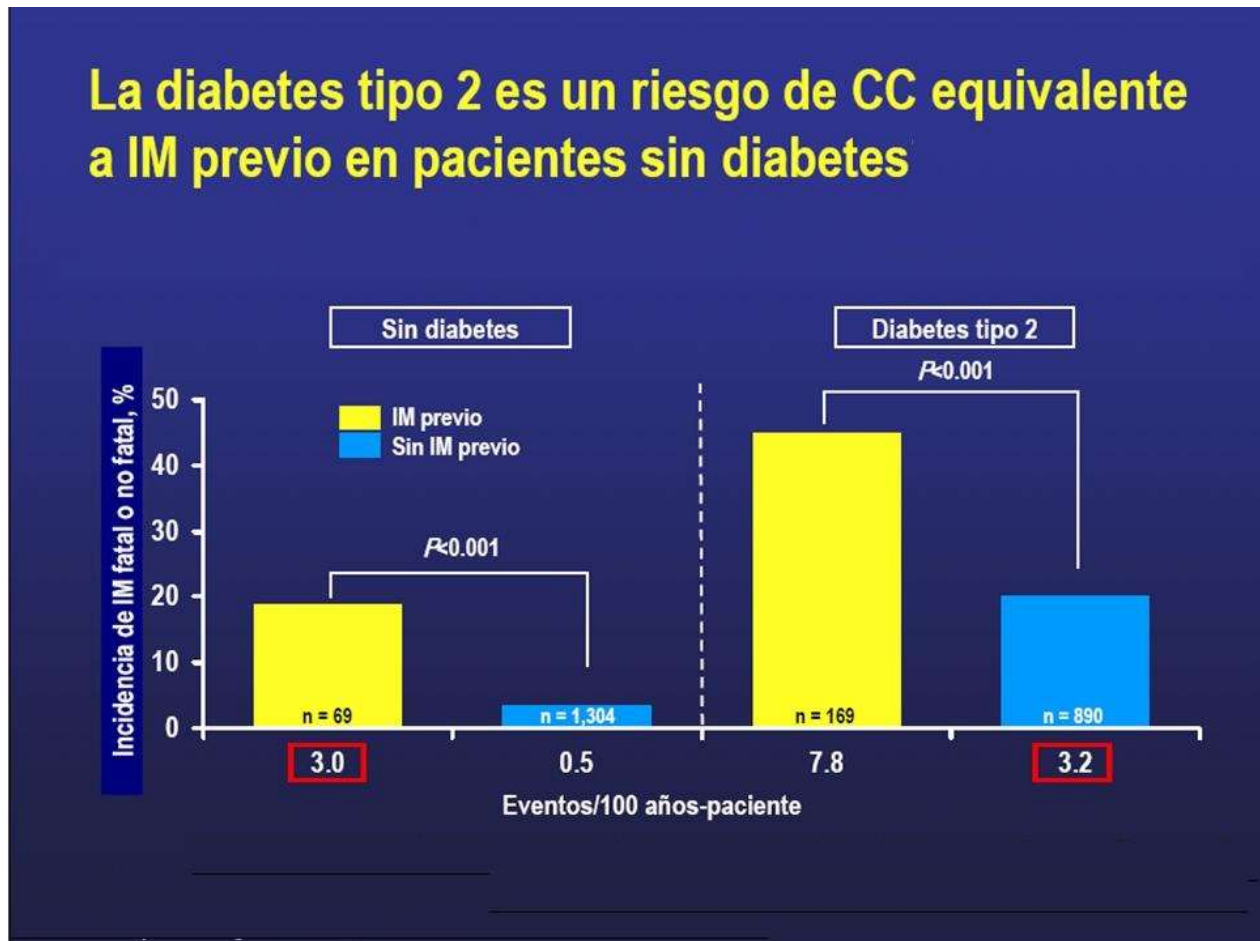
Impacto de la Diabetes mellitus sobre la salud del sujeto

En cualquiera de sus formas clínicas, la DM es considerada hoy un factor de riesgo de daño aterosclerótico acelerado.³⁶ La hiperglicemia crónicamente mantenida como expresión de la resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina se transmuta en hipertrigliceridemia.³⁷ La aparición *de novo* de triglicéridos supera la capacidad de absorción del tejido adiposo subcutáneo, lo que conduce a la ectopia grasa con la deposición de los triglicéridos en lugares no deseados como el espesor del hígado y el epiplon intestinal. El aumento de tamaño de la grasa visceral refuerza aún más la insulinoresistencia que se ha prolongado en el tiempo, agravando el cuadro metabólico del sujeto.

Pero el endotelio es otro espacio de deposición ectópica de la hipertrigliceridemia vía las células espumosas.³⁸⁻³⁹ Las células espumosas no son más que macrófagos cargados de triglicéridos que terminan eventualmente infiltrando el endotelio para acumularse en el espesor de la túnica muscular. La acumulación grasa deforma el endotelio hasta provocar su ruptura. La brecha en el ateroma roto es rellenada por fibroblastos, pero ello, lejos de ser un evento reparador, conduce a la rigidez del vaso arterial afectado. Puede ocurrir que los fibroblastos fracasen en contener la brecha. Se origina entonces una hemorragia que deteriora enormemente la integridad vascular, y con ello, la capacidad de entregar oxígeno a los tejidos. Se ha instaurado así una zona de infarto hemorrágico con isquemia, lesión anóxica, muerte celular, y disfunción distal a la región dañada de la arteria.

Puede que en ocasiones no ocurra la ruptura de la placa ateromatosa, pero la existencia de la misma invita a la deposición de sales de calcio, lo que resulta en una placa calcificada, añadiéndole rigidez al territorio arterial, e incapacidad para responder elásticamente a los cambios manométricos que transmite la columna de sangre impulsada por el corazón latiente []. Mecánicamente, al menos, un territorio arterial calcificado y rígido subyace en la génesis de la hipertensión arterial. El crecimiento, lento pero inexorable, de la placa ateromatosa hacia la luz termina por ocluir el vaso arterial. Ahora se instala el infarto trombótico, con las secuelas antes enunciadas para el de tipo hemorrágico.

Figura 4. La Diabetes tipo 2 comporta un riesgo de cardiopatía coronaria equivalente a un infarto del miocardio previo en pacientes no diabéticos. Resultados de un estudio completado en una población fina seguida durante 7 años.



Fuente: Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 Diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

Al final, las lesiones endoteliales son las responsables de la mayoría de las complicaciones de la DM, a saber, la enfermedad coronaria, con su cohorte de *angor pectoris*, infarto coronario y cardiopatía isquémica; la enfermedad cerebrovascular, con la estela de hemiplejía, disfasia, e incapacidad motora; la enfermedad arterial periférica, con el riesgo incrementado de claudicación intermitente y gangrena isquémica de las extremidades (siendo el pie diabético la forma más extrema y temida de la misma); la retinopatía diabética causante de ceguera; y la nefropatía diabética que en última instancia culmina en la enfermedad renal crónica. Así, la DMT2 comportaría un riesgo de cardiopatía coronaria que es equivalente a un infarto del miocardio previo en pacientes que no son diabéticos.⁴⁰

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico bioquímico de la Diabetes mellitus tipo 2.

Prueba	Diabetes	Pre-Diabetes
Glucosa tras 8 horas de ayunas	$\geq 126 \text{ mg.dL}^{-1}$ $\geq 7 \text{ mmol.L}^{-1}$	100 – 125 mg.dL^{-1} 5.50 – 6.95 mmol.L^{-1}
Glucosa post-pandrial- 2 horas	$\geq 200 \text{ mg.dL}^{-1}$ $\geq 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$	140 – 199 mg.dL^{-1} 7.8 – 11.0 mmol.L^{-1}
Hemoglobina A1C	$\geq 6.5 \%$	5.7 – 6.4 %
Glucosa obtenida en cualquier momento del día	$\geq 200 \text{ mg.dL}^{-1}$ $\geq 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$	No definida

Referencia: Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P; for the Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic syndrome. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S10-S15. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jcid.2017.10.003>. Fecha de última visita: 21 de Enero del 2020.

La DMT2 no solo causa daño endotelial; también puede ser responsable de daño irreparable de la vaina de mielina de los nervios periféricos.⁴¹ Luego, entre otras de las complicaciones de la Diabetes mellitus se deben contar la polineuropatía periférica y las disautonomías. La polineuropatía periférica suele combinarse con la enfermedad arterial periférica para originar las lesiones isquémicas que se observan en el pie diabético.⁴² El daño polineuropático predispone a la infección bacteriana de heridas que de otra manera se autocontendrían. Por su parte, las disautonomías pueden en el sujeto diabético causar sudoraciones, diarreas, y percepción inadecuada del dolor y los cambios de temperatura, entre otros síntomas que acompañan la vida del diabético. Todo lo anterior resulta en una expectativa acortada de vida, una mayor morbilidad, y pérdida de la autonomía y el validismo de la persona.

Sobre el diagnóstico de la Diabetes mellitus

La DM puede expresarse clínicamente mediante el cuadro florido descrito en todas partes que reúne poliuria, polidipsia, polifagia, y pérdida de peso; pero también se debe reconocer que en muchas ocasiones tales manifestaciones no se presentan todas juntas en un solo paciente, y pueden predominar los cuadros vagos e inespecíficos. También en ocasiones puede ocurrir ganancia importante de peso en un sujeto que no se corresponde con la cuantía de los ingresos dietéticos. La DM es reconocida entonces cuando en el sujeto se ha presentado alguna de las complicaciones descritas más arriba. En virtud de ello, se ha propuesto la determinación de glucosa en ayunas tras una noche de ayunas como la prueba última de diagnóstico de la Diabetes mellitus. La constatación de una glicemia $> 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($\equiv > 200 \text{ mg.dL}^{-1}$) asegura el diagnóstico de la Diabetes mellitus, sobre todo si el paciente ya acusa síntomas sugestivos. En aquellos pacientes en los que los síntomas no son tan llamativos, se ha propuesto que el diagnóstico de DM se establezca ante una glicemia en ayunas $> 7 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($\equiv 126 \text{ mg.dL}^{-1}$).

Un *challenge* con una sobrecarga oral de Dextrosa es otra forma de examinar la DM. La constatación de una glicemia $> 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($\equiv > 200 \text{ mg.dL}^{-1}$) dos horas después de administrada la sobrecarga apunta hacia la presencia de la DM.

Tabla 4. Características clínicas y bioquímicas para el diagnóstico diferencial entre los tipos 1 y 2 de la Diabetes mellitus.

Característica	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Herencia genética	Poligénica Se han descrito <i>loci</i> específicos en el sistema HLA II vinculados con la susceptibilidad incrementada hacia la Diabetes tipo 1	Poligénica
Edad	Mayor incidencia durante toda la infancia	Incidencia mayor en las edades puberales La incidencia se ha desplazado hacia edades más tempranas debido al avance del exceso de peso y la obesidad
Inicio de la enfermedad	Agudo y explosivo La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar son muchas veces las formas de presentación de la Diabetes tipo 1	Insidioso y lento
Autoinmunidad	Presente Se han descrito autoanticuerpos circulantes contra los islotes de Langerhaans	No
Cetosis	Común En ocasiones es la forma clínica de debut de la Diabetes	Muy rara
Obesidad	Poco común	Fuertemente asociada con la obesidad
<i>Acantosis nigricans</i>	No	Sí
Prevalencia en las edades pediátricas	> 90 %	< 10 %
Padres con Diabetes	Entre 2 – 4 %	80 %
Péptido C en sangre	Disminuidos	Preservados

Fuente: Construcción propia del autor.

Los avances tecnológicos han llevado a proponer la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el diagnóstico de la DM. La hiperglicemia crónica provoca un aumento de la tasa de glicosilación no enzimática de las proteínas tisulares, entre ellas, las expuestas sobre la superficie del hematíe. La determinación de la HbA1c también ayudaría en la estimación del tiempo de duración y evolución de la hiperglicemia crónica. Una HbA1c > 7 % apunta hacia una hiperglicemia crónica y descontrolada desde por lo menos 6 meses atrás.

Sobre el diagnóstico diferencial de los tipos de la Diabetes mellitus

En la discusión anterior, siempre que se ha mencionado el término “Diabetes mellitus”, se lo ha hecho en referencia a la DMT2. Pero ello no debe oscurecer que también existe una DMT1, de fuerte predisposición genética, y que se considera como una enfermedad autoinmune disparada muchas veces tras una afección gripal o una enteritis viral. Luego, ante un diagnóstico primero de DM, se impone el diferencial entre las formas de la misma, en vistas a ajustar pronósticos y terapéuticas. La Tabla 4 muestra las características clínicas y bioquímicas que sirven en el diagnóstico diferencial de estos dos tipos de Diabetes.

Siendo como es una enfermedad autoinmune, el diagnóstico de DMT1 se podría reafirmar ante la determinación de autoanticuerpos circulantes.⁴³ Los autoanticuerpos contra la enzima descarboxilasa del ácido glutámico y los islotes pancreáticos contentivos de las células β son los dos de los más estudiados.⁴⁴

La predisposición genética del sujeto para la ocurrencia de la Diabetes tipo 1 se ha trazado hasta *loci* específicos del complejo HLA II.⁴⁵ Se han desarrollado métodos para la identificación de los genes HLA II DR3/4-DQ8 y DR4/DR4 en sujetos con sintomatología sugestiva de Diabetes.⁴⁵⁻⁴⁶

Como quiera que los dos tipos de la DM se distinguen por diferentes mecanismos etiopatogénicos alrededor de la síntesis, liberación y actuación de la insulina, sería solo inmediato incorporar la determinación de esta hormona dentro del protocolo de estudio de la DM, y por extensión, la evaluación de la presencia de estados de insulinoresistencia en el paciente. En los pacientes aquejados de DMT1 la insulina plasmática suele ser no detectable. Si la hormona pudiera estar presente en la sangre del enfermo, las concentraciones séricas de la misma serían muy inferiores a las esperadas para sujetos que comparten las mismas características demográficas y antropométricas que el enfermo. Por el contrario, en los sujetos con DMT2 las cifras séricas de insulina suelen estar normales, o incluso aumentadas (como expresión del hiperinsulinismo compensatorio).

Las determinaciones séricas de glucosa e insulina en situación de ayunas se pueden combinar en un índice de insulinoresistencia. Aunque se han propuesto muchos índices de tal tipo, el índice HOMA-IR (del inglés “*Homeostasis Model Assessment*”) es uno de los más populares.⁴⁷ Un índice HOMA-IR > 2.6 apunta hacia la presencia de insulinoresistencia y confirmaría la presencia de tales estados en un sujeto diagnosticado con DMT2. Como podría anticiparse, el índice HOMA-IR sería mínimo en la DMT1. Nuevamente, si bien tales índices podrían ser útiles en una mejor caracterización endocrinológica del enfermo diabético, el costo de los mismos podría ser un impedimento para su aplicación en la práctica cotidiana de los servicios hospitalarios de Laboratorio clínico.

$$\text{Índice HOMA-IR} = \text{Glucosa en ayunas, mg.dL}^{-1} * \text{Insulina en ayunas, mIU.mL}^{-1}$$

La determinación plasmática del péptido C sería otra de las estrategias seguidas en el diagnóstico diferencial de los dos tipos de Diabetes.⁴⁸⁻⁵⁰ El péptido C es un segmento polipeptídico de 31 aminoácidos que conecta las cadenas A y B que componen la molécula de la proinsulina: el producto post-traducciona de la célula β pancreática. El péptido C es retirado de la molécula para dejar formada la insulina biológicamente activa. El páncreas endocrino sano libera cantidades equimoleculares (esto es: 1 a 1) de insulina y péptido C. Además, los niveles del

péptido C liberado después de la activación de la insulina permanecen constantes en la sangre del sujeto al no ser aclarados por el hígado. Luego, el estado de la reserva del páncreas endocrino para producir insulina después de una citolisis masiva de las células β se puede estimar mediante la determinación en la sangre del paciente de las concentraciones del péptido C. Niveles séricos disminuidos del péptido C apuntan hacia el agotamiento de la producción insular de insulina, y con ello, la necesidad de la insulino terapia permanente. Por el contrario, niveles séricos conservados del péptido C apuntan hacia la insulino resistencia como la causa de la DM.

Sobre el pesquiasaje de la Diabetes en subpoblaciones de alto riesgo

En los últimos años se ha observado un alza dramática en la incidencia global de la DMT2. La vida en las ciudades, la aparición de ambientes obesogénicos, y el aumento creciente de las personas en situaciones de exceso de peso y obesidad explican gran parte de este cambio epidemiológico tan brusco. A lo anterior se suma la baja percepción de riesgo para la salud que las personas tienen sobre la obesidad, sobre todo cuando persisten patrones culturales e ideológicos que promueven a esta condición como un indicador de éxito y ascenso social.

Cuando se hace el diagnóstico de la DMT2 en personas conocidas como obesas ya pueden existir algunas complicaciones de las incluidas dentro de la Gran Crisis Ateroesclerótica (GCA), lo que suele dificultar el tratamiento de la enfermedad diabética. En vista de ello, los cuerpos de expertos han aconsejado el pesquiasaje de la DMT2 en sujetos que se tendrían de alto riesgo por la presencia de un peso corporal excesivo para la talla ($IMC \geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$) unido a uno (o más) de los siguientes factores: estilos de vida sedentarios debido a la profesión (o por propia elección), familiares en primer grado con DMT2, etnias de alto riesgo, antecedentes de un producto macrosómico, diagnóstico hecho de DM gestacional, cifras de la presión arterial $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$, diagnóstico hecho de HTA, dislipidemias proaterogénicas ($cHDL < 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($\equiv 35 \text{ mg.dL}^{-1}$) y/o triglicéridos $> 2.8 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($\equiv 250 \text{ mg.dL}^{-1}$)); e historia de enfermedad cardiovascular. La DMT2 también debería pesquiarse activamente en sujetos que muestran condiciones asociadas a la insulino resistencia como el Síndrome metabólico (SM) y el hígado graso no alcohólico (HGNA). Similarmente, las mujeres tratadas por síndrome de ovarios poliquísticos también deberían ser pesquiadas para la DMT2.

Por último, y dado el envejecimiento demográfico, y la mayor incidencia de la DMT2 entre los adultos mayores, se recomienda la pesquisa de la DMT2 entre los sujetos con edades > 45 años aun cuando no presenten factor alguno de riesgo.

Sobre la actuación en la prediabetes

Puede ocurrir que se encuentren sujetos en los cuales se obtenga una glucemia en ayunas entre 5.5 mol.L^{-1} ($\equiv 100 \text{ mg.dL}^{-1}$) y 7.0 mol.L^{-1} ($\equiv 126 \text{ mg.dL}^{-1}$), y por lo tanto, no pueden ser considerados en propiedad como diabéticos. Llegado el caso de un *challenge* con Dextrosa, la glucemia a la segunda hora estaría entre 7.8 mmol.L^{-1} ($\equiv 140 \text{ mg.dL}^{-1}$) y 11.1 mmol.L^{-1} ($\equiv 200 \text{ mg.dL}^{-1}$). No obstante, los expertos y especialistas recomiendan que tales sujetos sean acompañados regularmente debido a que muchos de ellos pueden convertirse en diabéticos en cualquier momento dentro de los siguientes 5 – 10 años. Por esta razón, se ha construido el término “prediabetes” que englobaría los estados alterados de utilización periférica de los glúcidos descritos más arriba, y que justificaría acciones adicionales para el pesquiasaje de la DMT2 en tales sujetos.⁵¹⁻⁵²

CONCLUSIONES

Si bien la DM puede obedecer a diferentes causas, se destacan dos, la primera, la destrucción de las células β del páncreas endocrino productoras de insulina, la resistencia periférica aumentada a la acción de la hormona la segunda. Por consiguiente, la DM tendrá diferentes cuadros clínicos y expresión fenotípica y bioquímica. El médico actuante debe estar alerta también de la existencia de varias afecciones que pueden acompañarse de resistencia a la acción de la insulina, y/o producción defectuosa de insulina. Los equipos de salud deben construir los protocolos diagnósticos requeridos para la mejor caracterización del paciente diabético, y optimizar así la intervención terapéutica. Las consideraciones costo-beneficio y costo-efectividad serían relevantes para asegurar la disponibilidad y el acceso de las tecnologías diagnósticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: Report of the 2019 global survey. World Health Organization. Geneva: 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331452/9789240002319-eng.pdf>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
2. Malta DC, Andrade SSCDA, Oliveira TP, Moura LD, Prado RRD, Souza MDFMD. Probability of premature death for chronic non-communicable diseases, Brazil and regions, projections to 2025. *Rev Bras Epidemiol* 2019;22:e190030. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2019.v22/e190030/en/>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
3. Jakovljevic M, Jakab M, Gerdtham U, McDaid D, Ogura S, Varavikova E; *et al.* Comparative financing analysis and political economy of noncommunicable diseases. *J Med Econom* 2019;22:722-7.
4. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C. Cardiovascular diseases in mega-countries: The challenges of the nutrition, physical activity and epidemiologic transitions, and the double burden of disease. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(4):329-44. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOL.0000000000000320>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
5. Dunachie S, Chamnan P. The double burden of diabetes and global infection in low and middle-income countries. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2019;113:56-64.
6. Bygbjerg IC. Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 2012;337(6101):1499-501.
7. Sherwin R, Jastreboff AM. Year in diabetes 2012: The diabetes tsunami. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4293-301. Disponible en: <http://doi:10.1210/jc.2012-3487>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
8. Ingelsson E, McCarthy MI. Human genetics of obesity and type 2 Diabetes mellitus: Past, present, and future. *Circ Genom Precis Med* 2018;11(6):e002090. Disponible en: <http://doi:10.1161/CIRCGEN.118.002090>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
9. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y; *et al.* Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 Diabetes and prognosis among individuals with type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020;63: 21-33.
10. Uusitupa M. Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 1650-1.

11. Mervis J. The hunt for a new drug: Five views from the inside: The world of drug discovery in big pharma can seem pretty mysterious to outsiders. But some patterns are visible from the inside. *Science* 2005;309(5735):722-6.
12. Gabriel JM, Goldberg DS. Big pharma and the problem of disease inflation. *Int J Health Serv* 2014;44:307-22.
13. Sokol R. Understanding the high cost of insulin: What family physicians can do to help our patients with type 2 Diabetes mellitus. *Am Fam Phys* 2019;99:416-7.
14. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N; *et al.*; for the IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract* 2019;157:107843. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
15. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. Burden of type 2 Diabetes in Mexico: Past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med* 2015;81:445-50.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64-S71. Disponible en: <http://doi:10.2337/dc12-s064>. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
17. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and current controversies) of Diabetes and prediabetes. *Curr Diab Rev* 2016;12:8-13.
18. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ; *et al.* Type 1 Diabetes mellitus. *Nature Rev Dis Primers* 2017;3:1-17.
19. Levit S, Filippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 Diabetes mellitus: Time to change the concept. *Diabetes Mellitus* 2013;16:91-102.
20. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120:128-32.
21. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: Basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:499-506.
22. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7276-81. Disponible en: <http://doi:10.3748/wjg.v19.i42.7276>. Fecha de última visita: 18 de Enero del 2020.
23. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Diabetes in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2016; 38:667-79.
24. Plum L, Belgardt BF, Brüning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:1761-6.
25. Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic α -cell and glucagon secretion: Role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* 2008;199:5-19.
26. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 Diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15:644-8.
27. Fairweather D, Rose NR. Type 1 Diabetes: Virus infection or autoimmune disease? *Nature Immunol* 2002;3:338-40.
28. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszko J, Field SF, Stevens HE; *et al.* Localization of type 1 Diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 2007;450(7171):887-92.
29. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V; *et al.* Celiac disease in type 1 Diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* 2012;38:1-7.

30. Kaiser N, Leibowitz G, Nesher R. Glucotoxicity and β -cell failure in type 2 Diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
31. Meex RC, Blaak EE, van Loon LJ. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 Diabetes. *Obes Rev* 2019;20:1205-17.
32. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 Diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic Medicine* 2009;26:1185-92.
33. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
34. DeFronzo RA. From the triumvirate to the “ominous octet”: A new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2009;10:101-28.
35. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
36. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
37. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016;65:1096-108.
38. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
39. Arca M, Pigna G, Favocchia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: Relevance for atherogenesis. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:684-6.
40. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 Diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
41. Kles KA, Vinik AI. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: The case for diabetic neurovascular function as an essential component. *Curr Diab Rev* 2006;2:131-45.
42. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ* 2017;359:j5064. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.j5064>. Fecha de última visita: 19 de Enero del 2020.
43. Aribi M. Autoimmunity and immunotherapy of type 1 Diabetes. En: *Type 1 Diabetes: Pathogenesis, genetics and immunotherapy* [Editor: Wagner D]. IntechOpen. Zagreb: 2011. Disponible en: <http://doi:10.5772/20674>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
44. Valdés PPA, Rodríguez FV, Sánchez JG, Cruz BP. Anticuerpos anti-islotos pancreáticos en diabéticos tipo I y familiares de primer grado. *Archivo Médico Camagüey* 2015;6(3):235-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552002000300003&script=sci_arttext&tlng=en. Fecha de última visita: 21 de Enero del 2020.
45. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes: Analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1983;24:224-30.
46. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 Diabetes. *Clin Chem* 2011;57:176-85.
47. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alaghband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *The Lancet* 1995;346:120-1.

48. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL; *et al.* Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E759-E768.
49. Welborn TA, Garcia-Webb P, Bonser AM. Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 1981;4:616-9.
50. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE; *et al.* Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:476-81.
51. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for Diabetes development. *The Lancet* 2012;379(9833):2279-90.
52. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015;6(2):296-303. Disponible en: <http://doi:10.4239/wjd.v6.i2.296>. Fecha de última visita: 21 de Enero del 2020.