

Diabetes mellitus tipo 1

TRATAMIENTO *pág. 21*

JUAN PEDRO LÓPEZ-SIGUERO
Y ALMUDENA DEL PINO
Hospital Materno-Infantil.
Málaga, España.

Concepto, clasificación y diagnóstico

Puntos clave

La diabetes mellitus es una situación de hiperglucemia crónica que resulta de la conjunción de factores ambientales y genéticos.

La diabetes tipo 1 se debe a una destrucción de la célula beta, lo que conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

En la diabetes tipo 2 existe resistencia a la acción de la insulina y, con frecuencia, déficit de insulina, más relativo que absoluto.

Los valores de glucosa plasmática para el diagnóstico son: ≥ 200 mg/dl en cualquier momento junto con clínica de diabetes, ≥ 126 mg/dl en ayunas o ≥ 200 mg/dl a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa.

Para el seguimiento de la enfermedad es fundamental la medición periódica de los valores de hemoglobina glucosilada; la intolerancia a los hidratos de carbono y la glucemia basal alterada son situaciones de riesgo para diabetes y precisan un seguimiento cercano.

No está indicado el cribado de diabetes mellitus en la población general o en riesgo mediante la medición de anticuerpos.

La diabetes mellitus (DM) constituye el trastorno endocrinometabólico más frecuente en la infancia y la adolescencia. Es una situación de hiperglucemia crónica que resulta de factores ambientales y genéticos que actúan conjuntamente. No es una entidad simple, sino un síndrome caracterizado por alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos, como resultado de una deficiencia en la secreción o en la acción de la insulina. Las investigaciones actuales sobre la enfermedad tienen dos objetivos fundamentales: disminuir las descompensaciones agudas y las complicaciones crónicas, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Concepto de diabetes mellitus

La DM incluye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, que puede ser debida a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambas cosas. La hiperglucemia crónica conlleva, a la larga, lesión y disfunción en diversos órganos, como ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

En la etiopatogenia de la DM intervienen distintos procesos, que van desde la destrucción autoinmune de la célula β del páncreas, con la consecuente insulinopenia, hasta anomalías que conllevan resistencia a la acción de la insulina. Con frecuencia coinciden en un mismo paciente el fallo en la secreción y en la acción de la insulina, y esto puede hacer dudar sobre la causa primaria de la hiperglucemia.

Clasificación de la diabetes mellitus

La primera clasificación mundialmente aceptada de la DM fue la publicada en 1979 por el

National Diabetes Data Group (NDDG)¹. Posteriormente, en 1980, el Comité de Expertos en Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y más tarde el grupo de estudio de Diabetes Mellitus de la OMS, secundaron la clasificación del NDDG². Se reconocieron dos formas principales de DM, que denominaron: DM insulino dependiente (DMID, diabetes tipo 1) y DM no insulino dependiente (DMNID, diabetes tipo 2), pero se evidenció que las DM son un grupo de trastornos etiológica y clínicamente heterogéneos que tienen en común la existencia de hiperglucemia. Se dividió la diabetes mellitus en 5 tipos diferentes: DMID, DMNID, diabetes mellitus gestacional (DMG), diabetes relacionada con la malnutrición y "otros tipos".

Cuando se publicó esta primera clasificación aún no se había establecido la etiología definitiva de algunas subclases de diabetes, y los conocimientos genéticos e inmunológicos relacionados con la enfermedad eran todavía precarios. Por ello, posteriormente se han propuesto una serie de cambios en la clasificación de la diabetes:

- Se eliminan los términos diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente, así como sus acrónimos (DMID y DMNID), ya que suponen una clasificación basada en el tratamiento más que en la etiología de la enfermedad y pueden llevar a confusión.
- Se mantienen los términos diabetes tipo 1 y tipo 2, designándolas con números arábigos, no romanos.
- Se elimina el concepto clásico de DM relacionada con la malnutrición ya que, aunque parece que ésta puede influir en la expresión de otros tipos de diabetes, no existe una evidencia clara de que la diabetes pueda ser causada directamente por un déficit de proteínas. La pancreatopatía fibrocalculosa se re-

Lectura rápida



Introducción

La diabetes mellitus constituye el trastorno endocrinometabólico más frecuente en la infancia y la adolescencia, y es una situación de hiperglucemia crónica que resulta de la actuación conjunta de factores ambientales y genéticos.

Incluye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, que puede ser debida a un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de la insulina o a ambas cosas.

Clasificación

Actualmente se acepta la clasificación de la DM propuesta por la Asociación Americana de Diabetes, que distingue: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otras formas de diabetes por defectos genéticos en la función de la célula β o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, tóxicos, formas raras de diabetes inmunomediada y síndromes genéticos que en ocasiones asocian diabetes.



clasifica como una enfermedad del páncreas exocrino³.

- Se mantiene el término intolerancia a la glucosa, que ya aparecía en la primera clasificación, y se introduce el de glucemia basal alterada.
- Se mantiene también el término de DM gestacional.

Considerando todos estos aspectos, en la actualidad se acepta un nuevo esquema de clasificación de la diabetes (tabla 1), teniendo en cuenta que muchos pacientes diabéticos no son claramente encuadrables en un tipo concreto.

Diabetes mellitus tipo 1

Se debe a una destrucción de la célula β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Dentro de la DM tipo 1 se distinguen los siguientes subtipos:

Diabetes tipo 1 inmunomediada. Esta forma de diabetes es el resultado de una destrucción autoinmune de las células β del páncreas. En el 85-90% de los individuos afectados son positivos en el momento del diagnóstico alguno o varios de los siguientes marcadores de inmunidad pancreática: autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA), autoanticuerpos antiinsulina (IAA), autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y autoanticuerpos contra las tirosín fosfatasas IA-2 e IA-2 β ⁴. También existe una estrecha relación con el sistema HLA.

La destrucción autoinmune de la célula β ocurre predominantemente en niños y adolescentes, pero puede darse a cualquier edad, y en ella existe una predisposición genética⁵, pero también se relaciona con determinados factores ambientales que todavía no son del todo conocidos. Se cree que determinados agentes virales puedan influir en la aparición de dicha autoinmunidad⁶.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1

- A. Inmunomediada
- B. Idiopática

II. Diabetes tipo 2

III. Otros tipos específicos

A. Defectos genéticos de la función de la célula β

1. Diabetes del adulto de comienzo en la juventud (MODY)
2. ADN mitocondrial
3. Otros

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia insulínica tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipoatrófica
5. Otros

C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis
2. Traumatismo/pancreatectomía
3. Neoplasia
4. Fibrosis quística
5. Hemocromatosis
6. Pancreatopatía fibrocalculosa
7. Otras

D. Endocrinopatías

1. Acromegalia
2. Síndrome de Cushing
3. Glucagonoma
4. Feocromocitoma
5. Hipertiroidismo
6. Somatostatinaoma
7. Aldosteronoma
8. Otras

E. Inducida por fármacos u otros agentes químicos

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Ácido nicotínico
4. Glucocorticoides
5. Hormona tiroidea
6. Diazóxido
7. Agonistas betaadrenérgicos
8. Tiacidas
9. Dilantina
10. Interferón α
11. Otros

F. Infecciones

1. Rubéola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otras

G. Formas no frecuentes de diabetes inmunomediada

1. Síndrome "hombre-rígido"
2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
3. Otras

H. Otros síndromes genéticos que pueden asociarse con diabetes

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Síndrome de Wolfram
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington
7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader-Willi
11. Otras

IV. Diabetes gestacional

En estos pacientes, la velocidad de destrucción de las células β es variable y, con relativa frecuencia, sobre todo en niños y adolescentes, el inicio se produce en forma de cetoacidosis.

En los últimos años se está observando un incremento de la incidencia de esta entidad en todo el mundo⁷, y también en España⁸, del orden de un 3,5% anual, especialmente en niños menores de 5 años. La causa de este incremento es desconocida, aunque se especula su origen ambiental.

Diabetes tipo 1 idiopática o diabetes tipo 1B. En esta forma de diabetes existe insulinoopenia y tendencia a la cetoacidosis, pero no se relaciona con mecanismos autoinmunes.

Se ha descrito en la población asiática adulta un nuevo subtipo de diabetes 1B^{9,10}, denominada fulminante por su comienzo brusco, en la que los autoanticuerpos son negativos, en la biopsia hepática no se observa insulitis y tampoco existe hiperexpresión en los islotes de moléculas de clase 1 del complejo mayor de histocompatibilidad.

Es una forma de diabetes de comienzo brusco y con tendencia a la cetoacidosis. En ella, la duración media de los síntomas de hiperglucemia previa al diagnóstico es de sólo 4 días, y esto se asocia con valores casi normales de hemoglobina glucosilada en el momento del diagnóstico.

Los pacientes tienen concentraciones séricas elevadas de enzimas pancreáticas, lo que se relaciona con la infiltración linfocitaria que se encuentra en el páncreas exocrino en muestras de biopsia. Pero ésta no es una forma de diabetes causada por una pancreatitis clásica, ya que se trata de pacientes no alcohólicos, que no tienen dolor abdominal y en los que la ecografía del páncreas es normal.

No se conoce el mecanismo exacto de destrucción de la célula β , pero su comienzo brusco y la existencia de infiltrado linfocitario en el páncreas exocrino sugieren que podría tener una etiología viral¹¹.

Este tipo de diabetes no está claramente reconocido en la población caucásica, en la que no se ha encontrado relación entre la existencia o no de autoanticuerpos y la gravedad de la forma de presentación de la enfermedad. Además, la negatividad de los autoanticuerpos en el momento del diagnóstico no descarta la posibilidad de un proceso autoinmune en curso¹².

Recientemente se ha descrito también un subtipo de diabetes con autoanticuerpos negativos con importante infiltración del páncreas endocrino y exocrino, y se sugiere que mecanismos inmunológicos y una predisposición inmunogenética pueden contribuir a la destrucción de las células β en este subtipo de diabetes¹³.

Diabetes mellitus tipo 2

En esta forma de diabetes existe resistencia a la insulina y, a menudo, déficit de insulina, más relativo que absoluto. Frecuentemente, al menos al inicio de la enfermedad, los pacientes no suelen precisar tratamiento con insulina. La resistencia insulínica puede mejorar con la pérdida de peso y el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, pero rara vez vuelve a la normalidad¹⁴. En la diabetes tipo 2, la cetoacidosis es menos frecuente que en la tipo 1 y, cuando aparece, suele asociarse con el estrés producido por otra enfermedad concomitante¹⁵.

En esta forma de diabetes existe una clara predisposición genética que, de momento, no es bien conocida.

Actualmente se observa un aumento de la incidencia de DM tipo 2 en la infancia y en la adolescencia, relacionada con cambios nutricionales y en el estilo de vida. Esto supone un importante problema para la salud pública, que será más evidente cuando estos pacientes sean adultos y desarrollen las complicaciones crónicas propias de la enfermedad¹⁶.

Otros tipos específicos de diabetes mellitus

Defectos genéticos de la función de la célula β .

Dentro de este grupo se encuentra la diabetes del adulto de comienzo en la adolescencia (MODY)^{17,18}, que constituye un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos que se caracterizan por no existir tendencia a la cetoacidosis; tener herencia autosómica dominante; iniciarse, generalmente, antes de los 25 años de edad, y deberse a un defecto primario de la célula β .

Hasta el momento se han descrito 6 tipos diferentes de MODY¹⁹⁻²⁵, cada uno relacionado con la mutación de un gen determinado (tabla 2), y las investigaciones actuales apuntan hacia la existencia de otras mutaciones, que serían responsables de nuevos tipos de MODY.

Determinadas mutaciones en el ADN mitocondrial se relacionan con la existencia de diabetes y sordera²⁶.

También se han identificado otras anomalías genéticas que producen alteración en la conversión de proinsulina a insulina²⁷ o formación de una molécula de insulina mutada, con un defecto en su lugar de unión al receptor²⁸. Tienen herencia autosómica dominante y producen sólo una leve alteración del metabolismo de la glucosa.

Defectos genéticos en la acción de la insulina.

Mutaciones en el receptor de la insulina pueden producir alteraciones metabólicas, que van

Lectura rápida



Fisiopatología

La diabetes tipo 1 se debe a una destrucción de la célula β , que conduce a una deficiencia absoluta de insulina y existen dos formas: en una de ellas la diabetes es el resultado de la destrucción autoinmune de la célula β , y en la otra (tipo 1B o idiopática,) no se relaciona con mecanismos autoinmunes. En las últimas décadas, la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 se ha incrementado, con mayor intensidad en niños menores de 5 años.

En la diabetes tipo 2 existe resistencia a la acción de la insulina y, con frecuencia, déficit de insulina, más relativo que absoluto.

Actualmente se observa un aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la infancia y en la adolescencia, relacionada con cambios nutricionales y en el estilo de vida, lo que supone un importante problema de salud pública

La diabetes del adulto de comienzo en la adolescencia (MODY) se debe a defectos genéticos de la función de la célula beta y se caracteriza por no existir tendencia a la cetoacidosis, tener herencia autosómica dominante e iniciarse generalmente antes de los 25 años de edad.



Lectura rápida



Diagnóstico

Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes mellitus, establecidos por la OMS en 1999, son: clínica de diabetes y glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día, o glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, o glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl.

Los pacientes con glucemia basal alterada tienen una glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl pero < 126 mg/dl.

En la intolerancia a los hidratos de carbono, la glucosa plasmática 2 h después de una sobrecarga oral de glucosa es > 140 mg/dl pero < 200 mg/dl. Ambas situaciones suponen un factor de riesgo futuro para desarrollar diabetes.

Para el seguimiento de la enfermedad es fundamental la medición periódica de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que, en términos generales, deben ser $< 7\%$.

El cribado de diabetes mellitus en la población general o en riesgo mediante la medición de anticuerpos no está indicado, ya que los valores de corte no están bien establecidos, no existe consenso sobre las acciones que se deben llevar a cabo cuando los anticuerpos son positivos y, además, se detectaría un número muy reducido de pacientes prediabéticos.

desde hiperinsulinemia y discreta hiperglucemia hasta diabetes grave. Con frecuencia se asocia con acantosis nigricans y, en las mujeres, con virilización y ovarios poliquísticos. La mutación en el receptor de la insulina se encuentra también en el leprechaunismo y en el síndrome de Rabson-Mendenhall. En la diabetes lipotrófica, la alteración se centra en mecanismos posreceptor.

Enfermedades del páncreas exocrino. Los procesos que producen lesión pancreática difusa, como pancreatitis, traumatismos, infecciones, carcinomas, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatopatía fibrocalculosa²⁹, también pueden producir diabetes.

Endocrinopatías. Están relacionadas con un exceso de hormonas que antagonizan la acción de la insulina³⁰.

Diabetes inducida por fármacos u otros agentes químicos. Algunas sustancias, como el vacor³¹ (veneno para ratas) y la pentamidina intravenosa, pueden afectar a la secreción de insulina; otras, como el ácido nicotínico y los glucocorticoides, alteran su acción.

Infecciones. Ciertos virus, como el de la rubéola, *Coxsackie B* y citomegalovirus llevan asociada una destrucción de células β .

Formas no frecuentes de diabetes inmunomediada. El síndrome del hombre rígido es una en-

fermedad autoinmune del sistema nervioso central que, en aproximadamente un tercio de los casos, asocia diabetes³². En el lupus eritematoso sistémico también se encuentran con cierta frecuencia anticuerpos contra el receptor de la insulina.

Otros síndromes genéticos. El síndrome de Turner y el de Klinefelter también se asocian frecuentemente con DM.

Diabetes mellitus gestacional

Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica durante el embarazo. Esta definición es independiente del tipo de tratamiento que precisa, dieta o insulina, y de si la alteración persiste o no después del embarazo³³.

Intolerancia a los hidratos de carbono y glucemia basal alterada

Ambas entidades son intermedias entre normoglucemia y diabetes, y la existencia de cualquiera de ellas es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes debido a su asociación con resistencia a la insulina.

Tabla 2. Tipos de diabetes del adulto de comienzo en la juventud

Tipo	Gen mutado / cromosoma	Clínica	Tratamiento
MODY 1	<i>HNF-4α</i> 20q12-q13,2	Diabetes, complicaciones microvasculares, disminución sérica de: triglicéridos, apolipoproteínas AII y CIII, y lipoproteína Lp(a)	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 2	<i>Glucocinasa</i> 7p15-p14	Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, diabetes	Dieta y ejercicio
MODY 3	<i>HNF-1α</i> 12q24,2	Diabetes, complicaciones microvasculares, glucosuria renal, aumento de la sensibilidad a las sulfonilureas	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 4	<i>IPF-1</i> 13q12,1	Diabetes	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 5	<i>HNF-1β</i>	Diabetes, quistes renales y otras anomalías del desarrollo renal, disfunción renal no diabética; en mujeres: malformaciones de genitales internos	Insulina
MODY 6	<i>Neuro D1 o β2</i> 2q32	Diabetes	Insulina

Diagnóstico de la diabetes mellitus

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de DM elaborados en 1979 por el NDDG¹ y en 1985 por la OMS² fueron modificados en 1997 por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)³⁴⁻³⁶. El valor diagnóstico para la glucemia plasmática en ayunas se estableció en valores ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Los nuevos criterios se introdujeron para facilitar el diagnóstico de la enfermedad y para disminuir la necesidad de realizar pruebas de sobrecarga oral de glucosa (SOG)^{37,38}. Posteriormente, en 1999, la OMS incorporó el cambio en los valores de glucosa plasmática en ayunas, manteniendo los valores ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en el test de SOG³⁹. En la tabla 3 se recogen los criterios actuales para el diagnóstico de DM.

Hay 2 grupos de pacientes que, aunque no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes, tienen valores de glucosa plasmática demasiado altos como para ser considerados normales. Esto lleva a definir 2 entidades diferentes:

- Glucemia basal alterada: glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) pero < 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

1. Síntomas clásicos de diabetes^a y glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en cualquier momento del día, independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida
- o
2. Glucosa plasmática en ayunas^b ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
- o
3. Glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa^c (SOG) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

^aLos síntomas clásicos de diabetes son: poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.

^bAyunas se define como no ingesta calórica durante, al menos, las últimas 8 h.

^cEn adultos, la sobrecarga oral de glucosa se realiza con 75 g de glucosa disueltos en agua.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben ser confirmados por una nueva medida de glucemia.

La sobrecarga oral de glucosa no se recomienda de manera rutinaria.

- Intolerancia a los hidratos de carbono: glucosa plasmática 2 h después de SOG ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) pero < 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Para el seguimiento de la enfermedad es fundamental la medición periódica de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})⁴⁰. Según la ADA, los valores de HbA_{1c} que indican un buen control de la enfermedad son $< 7\%$ ⁴¹.

Cribado de diabetes mellitus en la población general

El 85-90% de los pacientes con DM tipo 1 tienen anticuerpos de inmunidad pancreática positivos en el momento del diagnóstico; la presencia de estos autoanticuerpos antes de desarrollar la enfermedad puede identificar a personas en riesgo⁴²⁻⁴⁴.

De momento no se acepta el cribado de la DM en la población general por varios motivos:

- Los valores de corte no están bien establecidos.
- No existe consenso sobre las acciones que se deben llevar a cabo cuando los autoanticuerpos son positivos.
- Dado que la incidencia de DM tipo 1 es baja, el cribado en niños sanos sólo identificaría a un reducido número ($< 0,5\%$) de pacientes prediabéticos.

Por todo ello, la relación coste-eficacia es cuestionable. Del mismo modo, mientras no exista una terapia segura y eficaz para prevenir o retrasar la aparición de diabetes, tampoco se recomienda el estudio de autoanticuerpos en individuos de riesgo, como los hermanos gemelos de pacientes con DM tipo 1. Sin embargo, sí está indicado en los casos recién diagnosticados.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-57.
2. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Org, Tech Rep Ser, 1985; p. 727.
3. Hoett JJ, Tripathy BB, Rao RH, Yajnik CS. Malnutrition and diabetes in the tropics. Diabetes Care 1996;19:1014-7.
4. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren, et al. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2 β , as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:2307-11.
5. Littorin B, Sundkvist G, Nyström L, Carlsson A, Landin-Olsson M, Ostman J, et al. Family characteristics and life

Bibliografía recomendada

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):5-20.

Informe del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes que presenta un esquema de la clasificación de la diabetes mellitus, en el que refleja su etiología y/o patogénia, aporta una guía para el diagnóstico, hace recomendaciones sobre el cribado de la enfermedad y revisa el diagnóstico de diabetes gestacional.

Littorin B, Sundkvist G, Nyström L, Carlsson A, Landin-Olsson M, Ostman J, et al. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults. Diabetes Care 2001;24:1033-7.

Estudio sobre las características familiares y los posibles acontecimientos estresantes asociados con el inicio de diabetes tipo 1 autoinmune en jóvenes. Se encuentra relación del inicio de la enfermedad con factores hereditarios, pero no con los factores sociales estudiados (ambiente social, nivel educacional, edad de los padres cuando nació el paciente, características corporales, como talla, peso, índice cintura-cadera, estilo de vida y acontecimientos importantes vividos en los 12 meses previos al diagnóstico).

Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 1999;22:345-54.

Revisión de los factores que intervienen en el aumento de incidencia de diabetes tipo 2 en jóvenes, estudio de los mecanismos fisiopatológicos, de la influencia genética y ambiental y de las medidas comunitarias necesarias para su prevención y tratamiento.

Bibliografía recomendada

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001;345:971-80.

Revisión de las distintas formas descritas de diabetes tipo MODY atendiendo a los mecanismos genéticos, moleculares y fisiológicos implicados, las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio en cada una de ellas. Destaca también las necesidades terapéuticas de cada caso y las indicaciones del cribado genético de MODY.

Arslanian SA, Lery WD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:66-71.

Estudio de la resistencia a la insulina y secreción de esta hormona en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Se subraya que la intolerancia a la glucosa es una alteración metabólica precursora de la diabetes tipo 2 y que está presente de manera temprana en jóvenes con SOP. En estas circunstancias, la falta de descenso de la presión arterial durante la noche es un indicador de riesgo de aparición temprana de enfermedad cardiovascular.

- events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2001;24:1033-7.
6. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM, Kukko M, Kumala P, Savola K, et al. The first signs of beta-cells autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish type 1 diabetes prediction and prevention study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4782-8.
7. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
8. López-Siguero JP, Del Pino de la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care* 2002;25:1099.
9. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000;342:301-7.
10. Tanaka S, Kobayashi T, Mornotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1835-7.
11. Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJ, et al. Acute onset of type 1 diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis* 2000;31:1025-31.
12. Carreras G, Mauricio D, Pérez A, De Leiva A. Can all newly diagnosed subjects without type 1 diabetes-associated autoimmune markers be classified as type 1b diabetes patients? *Diabetes Care* 2000;23:1715-6.
13. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Koyama R, Okubo M, Murase T, et al. Association of HLA-DQ genotype in autoantibody-negative and rapid onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2302-7.
14. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:30-6.
15. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, Mizon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44:79-85.
16. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
17. ● **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001;27:971-80.**
18. Barrio R, Mellamé-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2532-9.
19. Yagamata K, Furuta H, Oda N. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996;384:458-60.
20. Froguel P, Zouali H, Vinnert N. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
21. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene maturity onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996;384:455-8.
22. Bjorkaug L, Sagen JV, Thorsby P, Sovik O, Molven A, Njolstad PR. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;92:30-31.
23. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
24. Horikawa Y, Iwasaki H, Hara M. Mutation in hepatocyte nuclear factor 1-beta gene (TFC2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
25. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
26. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakata R, Suzuki Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330:962-8.
27. Robbins DC, Schoelson SE, Rubenstein AH, Tafer HS. Familial hyperproinsulinemia: two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J Clin Invest* 1984;73:14-9.
28. Given BD, Mako ME, Tager HS, Baldwin D, Markese J, Rubenstein AH, et al. Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *N Engl J Med* 1980;302:129-35.
29. Yajnik CS, Sheldikar KM, Naik SS, Kanitkar SV, Orskov H, Alberti KGM, et al. The ketoacidosis-resistance in fibrocalculus-pancreatic-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;15:149-56.
30. Berelowitz M, Eugene HG. Non-insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. En: LeRoith D, Taylor SI, Olesky JM, editors. *Diabetes mellitus*. New York: Lippincott-Raven, 1996; p. 496-502.
31. Esposti MD, Ngo A, Myers MA. Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with rodenticide Vacor. *Diabetes* 1996;45:1531-4.
32. Solimena M, Folli, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiffman syndrome. *N Engl J Med* 1992;347:347-53.
33. Metzger BE, Organizing Committee. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40:197-201.
34. ●● **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.**
35. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):5-20.
36. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Romain J, Bennett PH. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-12.
37. Somani BL, Bangar SS, Bhalwar R. American Diabetes Association criteria for diabetes diagnosis. *Diabetes Care* 1999;22:366.
38. Mannucci E, De Bellis A, Cernigoi AM, Tortol C, Rotella CM, Velussi M, et al. Further data on the comparison between World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1999;22:1755-6.
39. ●● **World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.**
40. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):106-8.
41. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):33-50.
42. Mayrhofer M, Rabin DU, Messenger L, Standl E, Ziegler AG. Value of ICA 512 antibodies for prediction and diagnosis of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1996;104:228-34.
43. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Oraban T, MacLaren N, Jackson R, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Endocrinol Metab* 2003;88:103-8.
44. Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4572-9.