

Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus

Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

ISABEL TORRES BAREA, CRISTINA LÓPEZ TINOCO
Y MANUEL AGUILAR DIOSDADO

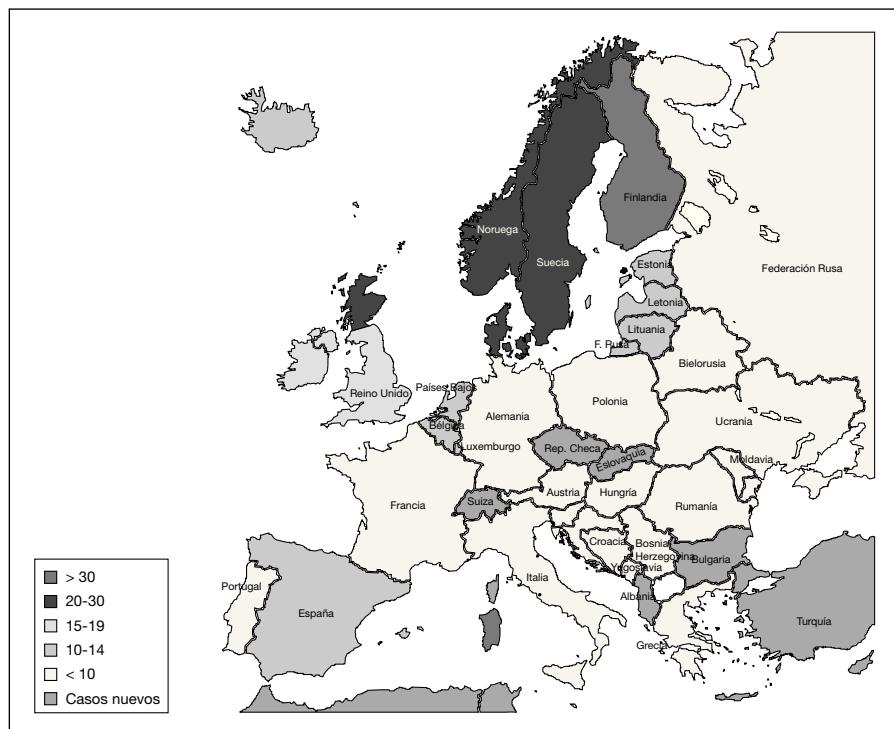
*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar.
Cádiz. España.*

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) consiste en un cuadro metabólico caracterizado por hiperglucemia mantenida debido a un déficit absoluto de insulina producido por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, afecta fundamentalmente a niños y jóvenes¹⁻³.

Su distribución, con algunas excepciones, muestra un gradiente claro norte-sur con tasas de incidencia que oscilan desde menos de 1 hasta más de 30 casos por 100.000 habitantes/año en la población joven^{4,5} (fig. 1). Los estudios en España han mostrado tasas de incidencia de 10-15 casos por 100.000 habitantes/año, con tendencia al alza en algunas áreas^{6,7}.

La destrucción de las células beta se produce, en la mayoría de los casos, por mecanismos autoinmunitarios selectivos



Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a ayudas recibidas por el Instituto de Salud Carlos III (RGMD; G03/212) y el Plan Andaluz de Investigación (PAI; CTS-368). No ha existido ningún conflicto de intereses entre los autores y el contenido de este artículo.

Correspondencia: Dr. M. Aguilar Diosdado.
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. España.
Correo electrónico: manuel.aguilar.sspa@juntadeandalucia.es

(DM1A) y, rara vez, por mecanismos no autoinmunitarios y de naturaleza aún no bien conocida (DM1B)^{8,9}. Los aspectos más característicos de ambas formas de diabetes se recogen en la tabla 1.

HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM1A, o autoinmunitaria, se debe a una lesión selectiva, mediada por linfocitos T, de las células beta del islote pancreático, que se inicia con una infiltración linfomonocitaria conocida como insulitis³. Los principales marcadores de esta destrucción inmune son diferentes autoanticuerpos que pueden detectarse en el suero, entre los que destacan los dirigidos contra potenciales antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), la insulina (AAI), la proteína glutamato descarboxilasa (GADA), y 2 frente a moléculas de tirosinfosfatasa (IA2A/IA2B). Al menos uno de los 4 mencionados está presente en la mayoría de los casos cuando se diagnostica la enfermedad¹⁰.

El déficit de insulina puede instaurarse de una forma rápida junto con manifestaciones clínicas con o sin cetosis (gene-

ralmente niños y adolescentes) o lenta y oligosintomática (generalmente adultos) y, aunque los pacientes rara vez presentan obesidad, su presencia no es incompatible con el diagnóstico.

Desde el inicio de la insulitis hasta el diagnóstico de la DM1A pueden pasar varios años. La cronología de presentación de los autoanticuerpos es variable; mientras que los IA2 se detectan en suero sólo unos meses antes de la aparición de las manifestaciones clínicas, los GADA pueden hacerlo con varios años de antelación¹⁰. La DM1A aparece en personas genéticamente predispuestas y muestra una fuerte asociación con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) DQA y DQB; los alelos HLA-DR/DQ pueden desempeñar un papel tanto predisponente al desarrollo de la enfermedad como protector frente a ésta³.

La DM1B o idiopática es muy infrecuente y se debe a supuestos mecanismos lesivos dirigidos contra la célula beta y otros componentes del páncreas endocrino y exocrino; su inicio clínico es abrupto y, probablemente, el tiempo de evolución desde la lesión pancreática inicial hasta la aparición de la hiperglucemia es corto. Los marcadores inmunológicos son negativos y no se asocia a genes HLA^{8,9}.

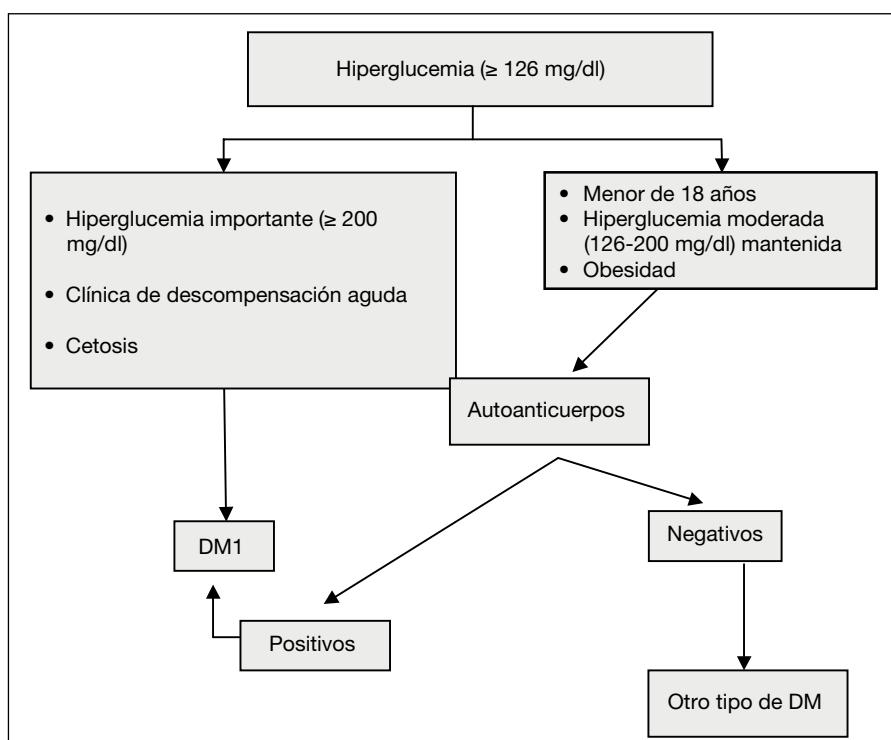


Fig. 2. Algoritmo de diagnóstico propuesto para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

TABLA 1. Subtipos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1)^{1-3,8,9}

Característica	DM1A o autoinmunitaria	DM1B o idiopática
Frecuencia	Moderada	Baja
Patogenia	Lesión autoinmunitaria	Lesión directa no autoinmunitaria
Histopatología	Selectiva en islote	Páncreas endocrino y exocrino
Autoanticuerpos	Positivos	Negativos
Predisposición genética	Sí (HLA)	No
Edad	Predominio en infancia y juventud, raro neonatal	Cualquiera, ocasionalmente neonatal
Período de remisión	Posible	No
Etnia	Universal	Más frecuente en no europeos

TABLA 2. Capacidad de predicción de los marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos en la diabetes mellitus tipo 1¹²⁻¹⁵

Marcador	Predicción de DM1A a 10 años (%)
Historia familiar de primer grado	3
HLA de riesgo	40-60
ICA ≥ 20 JDF	40-60
GADA	50-60
IA2	> 70
AAI	70-80
Dos autoanticuerpos	70-80
Más de 2 autoanticuerpos	> 90
ICA ≥ 80 JDF	> 90
TSIVG	> 90

AAI: anticuerpos antiinsulina; DM1A: diabetes mellitus tipo 1; GADA: anticuerpos antiacido glutámico descarboxilasa; IA2: anticuerpos antitirosoinfosfataza; ICA: anticuerpos antiisletone pancreatico; JDF: Juvenile Diabetes Foundation; TSIVG: alteración de la primera fase de liberación de insulina en la prueba de sobrecarga intravenosa de glucosa.

DIAGNÓSTICO Y CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Criterios diagnósticos

El diagnóstico puede realizarse ante cualquiera de las siguientes situaciones: *a)* síntomas de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) más glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl; *b)* glucemia plasmática en ayunas (≥ 8 h) ≥ 126 mg/dl, y *c)* glucemia plasmática a las 2 h en la prueba de sobrecarga oral de glucosa (TSOG, con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl. Estos criterios precisan confirmación en días diferentes, salvo en casos de hiperglucemia con descompensación aguda¹.

La glucosa plasmática en ayunas es la mejor prueba para diagnosticar la DM1 dada su simplicidad, bajo coste, reproducibilidad y disponibilidad en todo el mundo^{1,11}.

El diagnóstico de la DM1 se basa, fundamentalmente, en la presencia de hiperglucemia mantenida en niños y adolescentes en ausencia de obesidad. Ante hiperglucemia importante y manifestaciones clínicas, el diagnóstico puede realizarse sin necesidad de otras determinaciones. En casos dudosos, la constatación de reserva insulínica descendida (mediante la determinación de péptido C) y la determinación de autoanticuerpos pueden ser de utilidad (fig. 2). El análisis de HLA sólo excepcionalmente podría resultar de interés.

Criterios predictores

En cuanto al diagnóstico predictor, la determinación de ICA ha mostrado una alta sensibilidad en familiares de primer grado, pero presenta una baja especificidad, pues sólo la mitad de los sujetos con ICA positivo desarrollan DM1A^{12,13}. Su capacidad predictiva puede incrementarse combinando esta determinación con la de otros autoanticuerpos, de manera que el riesgo de desarrollar DM1A puede elevarse hasta un 70-80% e incluso hasta casi el 100%, según la presencia de 2 o más autoanticuerpos, respectivamente^{10,14}. Por otra parte, marcadores metabólicos como la pérdida de la primera fase de la respuesta insulínica tras la sobrecarga intravenosa de glucosa (TSIVG) resultan altamente específicos, aunque poco sensibles, pues se manifiestan justo antes del síndrome clínico. En la tabla 2 se expone un resumen de la capacidad predictiva de los diferentes marcadores reseñados.

En cuanto a la población general, estudios realizados en escolares indican que el valor predictor de los ICA es significativamente menor que en familiares de primer grado y que una combinación de marcadores genéticos e inmunológicos mejoraría

notablemente la capacidad de detectar a la población en riesgo¹⁵.

Por último, aunque la DM conocida como tipo LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) incluye a un 5-10% de los casos de diabetes del adulto, no está incorporada a la clasificación actual de la diabetes; sin embargo, sus características clínicas, como el comienzo insidioso, la necesidad de insulinoterapia temprana y la presencia de autoanticuerpos, permiten definirla como una entidad diferenciada¹⁶. La presencia de autoanticuerpos en esta población se ha relacionado con situaciones de normopeso o bajo peso, disminución de la reserva insulínica (mediante la determinación de péptido C) y fallo temprano a agentes orales¹⁶⁻¹⁹. De los 4 anticuerpos mencionados, los GADA parecen ser los más útiles, pues son los más tempranos y los que permanecen durante más tiempo¹⁶. Por tanto, la determinación de autoanticuerpos puede facilitar la tipificación de las diferentes formas de DM cuando el cuadro clínico no está lo suficientemente definido, así como ayudar a predecir la necesidad de establecer insulinoterapia a corto plazo en pacientes que aún no la han recibido.

BIBLIOGRAFÍA

- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-97.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539-53.
- Castano L, Eisenbarth GS. Type-I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. Annu Rev Immunol. 1990;8:647-79.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Molchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. The Diabetes Mondiales (DiaMond) Project Group: incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Care. 2000;23:1516-26.
- EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet. 2000;355:873-6.
- Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). The Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. Diabetologia. 1992;35:267-71.
- 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.
- 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. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med. 2000;342:301-7.
- Lernmark A. Rapid-onset type 1 diabetes with pancreatic exocrine dysfunction. N Engl J Med. 2000;342:344-5.
- Christie M, Roll U, Payton MA, Hatfield ECI, Ziegler AG. Validity of screening for individuals at risk for type I diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. Diabetes Care. 1997;20:965-70.
- Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. Diabetes Care. 1997;20:1859-62.
- Riley WJ, Maclarek NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med. 1990;323:1167-72.
- Bruining FJ, Molenaar JL, Grobbee DE, Hofman A, Scheffer GI, Bruining HA, et al. Ten-year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. Lancet. 1989;1:1100-3.
- Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bcd/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996;45:926-33.
- Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. Diabetes. 1997;46:1701-10.
- Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med. 1994;11:299-303.
- Rattarasam Ch, Aguilar-Diosdado M. Clinical characteristics, and time course of pancreatic b cell function and glutamic acid decarboxylase antibodies in Thai patients with adult-onset type 1 diabetes: distinction between patients of rapid and slow onset. Horm Metab Res. 1999;31:311-6.
- Guerrero F, Ortego J, Córdoba JA, Girón JA, Aguilar M. Clinical parameters (body mass index and age) are the best predictors for need of insulin therapy during the first 18 months of diabetes mellitus in young adult patients. Horm Metab Res. 2000;32:185-9.
- Rattarasarn C, Aguilar M, Sunthornpum S. Glutamic acid decarboxylase antibodies in non-insulin-dependent diabetes patients with secondary sulfonylurea failure in Thailand. Diabetes Res Clin Pract. 1997;37:193-7.