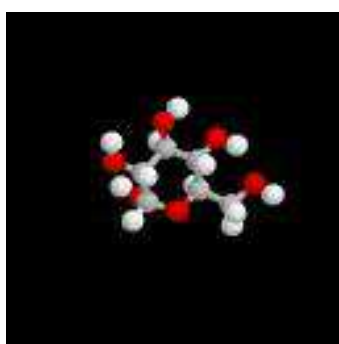




A VUELTAS CON LA DIABETES

[REVISADO Y ACTUALIZADO 05/03/2012]



molécula de glucosa

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes constituye uno de los riesgos esenciales para la salud pública global y su nivel de incidencia en la población está aumentando rápidamente. Se calcula que al menos 171 millones de personas padecen diabetes en el mundo, situación que es probable que se duplique en el año 2030. La explicación radica en que la dieta, el sedentarismo y, en general, la obesidad actúan en esta dirección, hechos constatables tanto en países desarrollados como en otros considerados incluso como subdesarrollados.

Los costes humanos y económicos de esta verdadera epidemia son enormes, por lo que los gobiernos de todo el mundo deberían adoptar medidas globales que influyan en los hábitos de vida de la población y, en especial, en su aspecto nutricional.

El problema añadido de la diabetes es que muchas personas la padecen sin antes presentar síntomas claros o sin saberlos identificar. Para cuando se diagnostica muchos de ellos pueden tener ya complicaciones graves de salud. Si bien la diabetes no tiene cura, hay opciones que permiten a los pacientes mantenerse saludables y reducir el riesgo de posteriores complicaciones con un diagnóstico precoz.



1. ¿QUÉ ES LA DIABETES?

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas crónicas, caracterizada por la hiperglucemia o aumento de la glucosa en sangre. La diabetes es un desorden del metabolismo que afecta al proceso que convierte el alimento que ingerimos en, entre otras cosas, energía.

La glucosa es la mayor fuente de energía del organismo y la regulación de sus niveles en sangre está controlada por la insulina, una hormona polipeptídica segregada por una glándula exocrina: el páncreas.

La hiperglucemia o aumento de la glucosa en sangre es debida a un mal funcionamiento a nivel de su regulación, motivado bien por una producción insuficiente de insulina en el páncreas, o bien, por que aunque el páncreas funcione correctamente y produzca unos niveles fisiológicos de insulina, el organismo no es capaz de utilizarla eficazmente.

Aunque existe una base genética en el desarrollo de la diabetes, los distintos factores ambientales, vida sedentaria, dietas poco saludables, obesidad y otros factores son elementos clave a la hora de que aflore la enfermedad.

Niveles persistentemente altos de glucemia en sangre pueden producir cambios en la estructura y funcionamiento de los tejidos, fundamentalmente como consecuencia de la glicosilación de los grupos aminos de las proteínas.

Las principales complicaciones afectan a los ojos (retinopatía), riñones (nefropatía), sistema nervioso (neuropatía periférica) y riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares. Los cambios son lentos, por lo que pueden pasar años desde el comienzo, muchas veces inadvertido, de la diabetes y la progresión de sus complicaciones. De ahí el interés de un diagnóstico precoz.

2. TIPOS DE DIABETES

Existen cuatro tipos fundamentales de diabetes mellitus:

2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1:

Conocida antes como diabetes “insulinodependiente” y también como “diabetes juvenil”. Es de comienzo brusco, en la niñez o en la adolescencia. Su causa suele estar asociada a procesos autoinmunes, y se caracteriza por una deficiencia absoluta en insulina, que deben recibir mediante inyecciones o por medio de las “bombas” de insulina. Representa un 5-10% de la diabetes. Puede estar mediada por:

- Anticuerpos dirigidos contra las células beta pancreáticas (anti Islotes de Langerhans)
- Anticuerpos dirigidos contra la insulina
- Anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en las células de los islotes de Langerhans: anti glutamatodescarboxilasa (GAD) y anti tirosina fosfatasas (IA-2).
- Causa desconocida o idiopática.

2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2:

Conocida como diabetes de la edad adulta y, también, como diabetes “no insulinodependiente”. Su comienzo es insidioso. Está condicionada a factores ambientales, estilo de vida e incluso varía según el grupo étnico. Representa un 90-95% de los casos de diabetes. Su etiología específica no se conoce, aunque se asocia con una deficiencia en la secreción de la insulina, o bien con la denominada “resistencia a la insulina”.

La **resistencia a la insulina** es la dificultad para la unión entre la insulina secretada por el páncreas y sus receptores celulares, lo que imposibilita la utilización de la glucosa por las células y explica la mayoría de síntomas de la enfermedad.

Muchas personas con diabetes tipo II consiguen regular sus niveles de glucemia mediante una dieta adecuada y ejercicio. También pueden necesitar determinados medicamentos que actúan estimulando la secreción

de insulina por el páncreas (sulfonilureas), disminuyendo la glucogénesis hepática (biguanidas) o reduciendo la absorción de la glucosa a nivel intestinal (inhibidores de las alfa-glucosidasas). Es posible que algunos de estos pacientes lleguen a necesitar insulina.

2.3 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL:

Se define así a la intolerancia a la glucosa que aparece con el embarazo. Su origen tampoco está claro, aunque algunos autores defienden un cierto paralelismo entre la diabetes gestacional y la diabetes mellitus de tipo 2. Al parecer, hormonas presentes en la placenta y que ayudan al desarrollo del feto serían, en este caso, las causantes de la resistencia a la insulina.

Afecta alrededor de un 4% de todas las gestantes. Es más común en mujeres obesas y en las que tienen antecedentes familiares. Requiere tratamiento que normalice los valores de glucosa en sangre de la madre principalmente con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el bebé.

En la madre existe el riesgo de progresión a diabetes mellitus de tipo 2, pero la principal complicación es la macrosomía (fetos grandes), con los consiguientes problemas obstétricos y otros derivadas de la hipoglucemia del recién nacido en las horas siguientes al parto.

2.4 OTROS TIPOS DE DIABETES:

Existen otros tipos de diabetes con una incidencia baja relacionadas con defectos genéticos, enfermedades del páncreas exocrino, diabetes iatrogénica y otras.

El grupo de diabetes mellitus tipo “mody” (*maturity-onset diabetes of the young*) se caracteriza por aparecer en la juventud, y es consecuencia de la secreción alterada de insulina por las células beta del páncreas, de origen génico y se transmiten como herencia autonómica dominante. No hay que confundirlas con las tipo I y II antes descritas ya que, aunque éstas tienen un componente hereditario, son en realidad enfermedades multifactoriales. Existen descritas hasta 6 mutaciones diferentes, con distintos niveles de

afectación, incluso algunas sólo provocan niveles ligeramente altos de glucemia en ayunas.

3. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA DIABETES

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1:

Los clásicos síntomas de la diabetes mellitus tipo 1 son: poliuria (orina frecuente), polidipsia (sed aumentada), pérdida de peso a pesar de la ingesta normal o incluso aumentada de alimentos, fatiga y visión borrosa, entre otros.

3.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2:

A pesar de que los síntomas pueden ser parecidos a los de la diabetes mellitus tipo 1, habitualmente están más atenuados y la mayoría de pacientes presentan sólo poliuria (orina frecuente) y polidipsia (sed aumentada) y, en ocasiones, no presentan sintomatología ninguna. La diabetes puede detectarse en el transcurso de una consulta rutinaria o ante un cuadro clínico difuso, por ejemplo dermatológico o infeccioso.



3.3 RESUMEN: SÍNTOMAS DE DIABETES:

Según la *American Diabetes Association* (ADA), algunos de los síntomas de la diabetes incluyen:

- SED CONSTANTE
- ORINAR DE MANERA MUY FRECUENTE
- HAMBRE EXCESIVA
- PÉRDIDA DE PESO INEXPLICABLE

- AUMENTO DE FATIGA Y DEBILIDAD
- IRRITABILIDAD
- VISIÓN BORROSA
- LLAGAS O MORETONES QUE SE CURAN LENTAMENTE
- PIEL SECA Y CON COMEZÓN
- HORMIGUEO O ADORMECIMIENTO EN LAS MANOS O LOS PIES
- INFECCIONES FRECUENTES O RECURRENTE EN LA PIEL, LAS ENCÍAS, LA VEJIGA O INFECCIONES VAGINALES POR LEVADURAS



3.4 FACTORES DE RIESGO:

Son factores de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2:

- Edad superior a 45 años
- Tener más del 20 por ciento del peso ideal del cuerpo, o tener un índice de la masa corporal (IMC) igual o mayor a 27 kg./m².
- Tener un familiar de primer grado que tenga diabetes (madre, padre, o hermano).
- Dar a luz a un bebé que haya pesado más de 4.25 kg o tener diabetes gestacional durante el embarazo.
- Tener la presión sanguínea en 140/90 mm/hg o superior.
- Niveles de colesterol HDL < 40 mg/dl o triglicéridos superiores a 250 mg/dl.
- Historia positiva para enfermedad vascular

4. DETERMINACIONES EN EL LABORATORIO

4.1 GLUCOSA EN SANGRE Y ORINA.

La determinación aislada de glucosa en sangre nos indica solamente el nivel en el mismo momento de la extracción. Tiene especial importancia por el hecho de constituir un criterio de diagnóstico de diabetes si sobrepasa la concentración de 126 mg/dL, aunque este resultado debe confirmarse, ya que de todos es sabido que los procesos inflamatorios, el estrés, o traumatismo físico pueden provocar elevaciones considerables en la glucemia.

En cuanto a la históricamente popular “glucosa en orina”, presenta múltiples desventajas. Entre las más importantes:

- Las hipoglucemias no se pueden verificar en la orina.
 - Sólo dan positivo cuando la cantidad de glucosa en sangre ha superado el “dintel renal” de 180 mg/dL , pero hay muchas excepciones (personas mayores, niños, embarazadas..)
 - No permite hacer ajustes puntuales en el tratamiento.

4.2 SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA (SOG)

Llamadas históricamente “curvas de glucosa” permiten medir las variaciones de glucemia después de administrar a un paciente en ayunas una sobrecarga oral de glucosa. Ello se consigue con determinaciones de glucosa en el suero extraído a unos tiempos preestablecidos desde la ingestión de glucosa y durante la digestión de la misma.

En el transcurso de esta revisión nos adentraremos en su significado clínico, aunque hay que considerar que las solicitudes de curvas de glucemia están en descenso, ya que no se recomienda su uso en la práctica diaria.

Resumiendo, las recomendaciones internacionales indican, salvo excepciones, realizar pruebas de sobrecarga oral de glucosa en casos muy concretos:

- Pacientes prediabéticos, con cifras de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl.
- Pacientes con sospecha clínica de diabetes y valores de glucosa en ayunas persistentemente normales.

- Cribado de la diabetes gestacional.

4.3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA:

La hemoglobina glicosilada o glicada, (GHB O HbA1c) es un buen indicador del nivel de glucemia en un periodo amplio y del riesgo de desarrollar complicaciones.

Ya hemos apuntado que uno de los mecanismos de agresión de la hiperglucemia es la glicosilación de los grupos aminos de las proteínas. Durante la vida del hematíe, la hemoglobina que contiene se va glicosilando de manera irreversible, y cuanto más glucosa hay en la sangre, mayor es el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) que encontraremos en los hematíes del paciente. Bastará con “romper” estos hematíes para liberar su hemoglobina y cuantificar esta HbA1c para que se nos revele si los niveles de glucosa en sangre en las últimas semanas han estado o no alterados.

La vida media del hematíe son 120 días, pero no todos presentan en un momento dado el mismo grado de maduración. Por tanto se admite que el valor de la hemoglobina glicosilada viene afectada en un 50 % por la glucemia en sangre del último mes y en menor proporción por la de los dos meses anteriores. Se acepta en líneas generales que nos indica la glucemia de las últimas 6-8 semanas.

Aunque la prueba puede tener algunas limitaciones relacionadas con las anemias o la presencia de hemoglobinas anómalas, la técnica es muy fiable si se utilizan sistemas analíticos precisos y está sujeta a programas de control externo de la calidad.

Hasta hace poco, los valores de hemoglobina glicosilada se expresaban únicamente como porcentaje del total de la concentración de hemoglobina (**National Glycohemoglobin Standardization Program** o NPSG), pero de acuerdo con la declaración de consenso sobre la estandarización mundial de la medida de HbA1c, los resultados deben estar informados en unidades IFCC (mmol/mol). Al estar muy arraigado entre los clínicos la expresión de la HbA1c en porcentaje, la mayoría de los laboratorios optan por entregar los resultados según los dos criterios. Veamos los valores de referencia:

| | Valores NGSP (%) | Valores IFCC (mmol/mol) |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------|
| Paciente no diabético | 4 - 6 | 20-42 |
| Paciente diabético (meta tratamiento) | Inf. a 7 | Inf. a 53 |

Además, cada vez hay más asociaciones que defienden que se exprese como “concentración de glucemia”, especialmente como medida de fácil comprensión para los pacientes. Es más asumible entender que los niveles de glucemia en las últimas semanas han sido de promedio por ej, 180 mg/dL que explicarle la glicación de la Hb del hematíe atendiendo a su vida media.

La fórmula que relaciona ambas magnitudes es:

$$\text{Glucosa estimada en mg/dL} = (28,7 \times \text{NGSP}) - 46,7$$

Veamos una tabla que relaciona los valores obtenidos:

EQUIVALENCIAS ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA

| HEMOGLOBINA GLICOSILADA | MEDIA DE GLUCOSA EN PLASMA |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| HBA1C (%) | MG/DL |
| 6 | 125 |
| 7 | 154 |
| 8 | 183 |
| 9 | 212 |
| 10 | 240 |
| 11 | 270 |
| 12 | 300 |

5. DIAGNÓSTICO EN EL LABORATORIO

Referente al diagnóstico de laboratorio es conveniente conocer algunos aspectos relativos a los análisis de glucemia:

5.1 VARIABILIDAD BIOLÓGICA Y ANALÍTICA

5.1.1 VARIABILIDAD BIOLÓGICA.

Se denomina variabilidad biológica intraindividual al fenómeno por el cual en un individuo no se observa el mismo valor de una magnitud medida en sangre (por ejemplo: la glucemia) a lo largo del tiempo. En el caso concreto de la glucosa puede ser debido a:

- La concentración de glucosa presenta un ritmo circadiano, con valores más altos por la mañana que por la tarde.
- Cambios en el estilo de vida: es aconsejable que el paciente siga su rutina de vida normal, especialmente manteniendo su dieta habitual en los días anteriores al análisis y no hacer un ejercicio físico fuera de lo común. La variabilidad biológica intraindividual se cifra entre un 6.4 y un 6.9%.

RECOMENDACIÓN:

QUE LA EXTRACCIÓN DE SANGRE SE REALICE POR LA MAÑANA EN AYUNAS DE 8 HORAS (SE PUEDE BEBER AGUA) Y QUE EL PACIENTE MANTENGA SU RITMO DE VIDA HABITUAL LOS DÍAS ANTERIORES A LA TOMA DE MUESTRA.



5.1.2.VARIABILIDAD ANALÍTICA:

Es debida al propio procedimiento analítico, tanto en sus fases preanalítica (obtención, transporte y conservación de la muestra) como metrológica o de medida (imputable al sistema analítico utilizado).

El laboratorio debe, por tanto, disponer de los procedimientos necesarios para asegurar la estabilidad de la muestra una vez ha sido extraída ya que sinó se degrada por glicólisis a un ritmo aproximado de 10 mg/dl por hora.

También es importante conocer que las diferencias del resultado entre realizar una glucemia en plasma venoso (como suele realizar el laboratorio) y sangre capilar mediante punción en el dedo (que se utiliza en los glucómetros para autocontrol, de uso domiciliario) es significativa, del orden de un 11% superior en sangre capilar. Esto es debido a que cuando la sangre llega a las venas los otros tejidos ya han captado parte de la glucosa.

El laboratorio debe asegurar que el error total de su método debe estar por debajo del 7.90%.

Basándose en la imprecisión de las técnicas enzimáticas utilizadas, pueden ocurrir errores de clasificación diagnóstica, por ello, se aconseja que a los pacientes con valores de glucemia en los límites de decisión clínica se les realice una nueva analítica de confirmación.

RECOMENDACIÓN:

- LA GLUCOSA SE MEDIRÁ SIEMPRE EN PLASMA SANGUÍNEO Y EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS ADECUADOS, TANTO PARA CRIBAJE EN PACIENTES DE ALTO RIESGO, COMO PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES.

5.2 CRITERIOS ANALÍTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.

Los criterios han variado de forma muy importante a lo largo de los años. Aún hoy no existe un consenso completo entre las diferentes organizaciones internacionales.

Los criterios más utilizados son los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *American Diabetes Association* (ADA), la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *Internacional Diabetes Federation* (IDF). Cada organización emite guías y recomendaciones que son periódicamente revisadas y actualizadas.

DIABETES: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- **PACIENTES NORMALES:**

GLUCOSA EN AYUNAS INFERIOR A 100 /110 MG/DL (*)

- **PACIENTES PREDIABÉTICOS:**

GLUCOSA EN AYUNAS ENTRE 100 /110 Y 126 MG/DL

- **PACIENTES DIABÉTICOS:**

BASTARÍA PARA DIAGNOSTICAR, CUMPLIR UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- 1. GLUCOSA EN AYUNAS SUPERIOR A 126 MG/DL**
- 2. SÍNTOMAS DE DIABETES MELLITUS Y UNA GLUCOSA AL AZAR > 200 MG/DL**
- 3. GLUCOSA > 200 MG/DL DESPUÉS DE UNA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA (120 MINUTOS).**

(*) El nivel límite de glucemia en ayunas es según la ADA de 100 mg/dL y según la OMS de 110 mg/dL.

Los pacientes prediabéticos presentan concentraciones que oscilan entre el límite superior de la normalidad y las correspondientes a los diabéticos. En estos casos está indicado realizar una SOG con 75 g de glucosa. Si a las 2 horas la cifra de glucosa es inferior a 140 mg/dl, el paciente estaría en grupo normal. Si está entre 140 y 199 mg/dl el paciente está en un elevado riesgo futuro de diabetes. Con cifras superiores a 200 mg/dl deberíamos definirlo como diabético.

Sin embargo, en enero del 2010, la ADA, basándose en un comité de expertos, admite como cuarto criterio diagnóstico de diabetes mellitus la Hb A1c. De este modo, una Hb A1c $\geq 6,5$ % estimada en un laboratorio que utilice el método certificado por el NGSP y estandarizado al Diabetes Control and Complications Trial (DDCT) y, al igual que ocurre con las otras determinaciones, repetida en una segunda ocasión en los días siguientes, es diagnóstica de diabetes. A pesar de que algunas sociedades científicas aún no se han posicionado, la OMS sí reconoce como criterio diagnóstico la Hb A1c, aunque considera que no es de primera elección.

Las ventajas de la inclusión de la hemoglobina glicosilada como índice válido para el diagnóstico de diabetes son múltiples: basta una única determinación, no importa que el paciente esté en ayunas, es muy útil para

pacientes de urgencias y hospitalizados ya que minimiza el efecto de hiperglucemias por estrés o secundarias a traumatismos... Sin embargo no se aconseja para pacientes con diabetes tipo I ni para diabetes gestacional.

La ADA también incluye a pacientes con Hb A1c $\geq 5.7\%$ y $< 6.5\%$, no como “pre-diabetes” sino como “categorías de riesgo incrementado para diabetes”, por lo que a estos pacientes además de informarles de su alto riesgo de desarrollar diabetes y eventos cardiovasculares, deberían de ser aconsejados, con el objeto de disminuir su riesgo, con medidas higiénico-dietéticas.

Veamos ahora como quedan los criterios diagnósticos al incluir la determinación de HbA1c:

Tabla 1. Criterios diagnósticos.

| | | Glucemia basal (mg/dl) | Glucemia 2 h SOG 75 gr. (mg/dl) | Glucemia al azar (mg/dl) | Hb A1c (%) |
|---------------------------------|-----|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------|
| Normal | | < 110 (100*) | < 140 | | |
| Riesgo incrementado de diabetes | TAG | | 140-199 | | |
| | GBA | ≥ 110 (100*) y < 126 | | | |
| | | | | | 5.7-6.4 |
| Diabetes | | ≥ 126 ó | ≥ 200 ó | ≥ 200 más síntomas | ≥ 6.5 |

TAG: Tolerancia alterada a la glucosa.

GBA: glucemia basal alterada.

Un caso que merece ser tratado aparte es de la biabetes gestacional. Para su cribado existen dos tipos de SOG:

- Realizar un **Test de O'Sullivan** en la semana 24-28 de gestación con ingesta de 50 g de glucosa en agua y con determinación de glucemia basal y a los 60 minutos.

Si la glucemia a los 60 minutos es igual o superior a 140 mg/dl debe realizarse una curva de sobrecarga oral de glucosa con 100 g de glucosa.

La realización del Test de O'Sullivan permite descartar un elevado número de gestantes y evitar la fatigosa prueba de 100 g.

- Realizar directamente una **sobrecarga oral de glucosa (SOG)** con 100 g de glucosa y tomas a los 60, 120 y 180 minutos.

Las pruebas deben realizarse por la mañana, en ayuno de 8-12 horas, y con una dieta y una actividad física normales en los 3 días previos a la analítica.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional con 75 o 100 gramos de glucosa

| Tiempo | Test cribado S.O.G. 50 g (mg/dl) | Test diagnóstico S.O.G 100 g (mg/dl). 3^{er} workshop | Test diagnóstico S.O.G. 100 g (mg/dl). 4 ^o workshop | Test diagnóstico S.O.G. 75 g (mg/dl) OMS. NICE | Test diagnóstico S.O.G. 75 g (mg/dl) ADA 2011 |
|---------|----------------------------------|--|---|---|--|
| Basal | -- | 105 | 95 | 126 | 92 |
| 1 hora | 140 | 190 | 180 | | 180 |
| 2 horas | | 165 | 155 | 140 | 153 |
| 3 horas | | 145 | 140 | | |
| | | = ó > 2 puntos | | | = ó > 1 punto |

Actualizado 16 de Abril de 2011

En este cuadro se observan los diferentes criterios para diagnóstico de la diabetes gestacional. Aunque existen valores del 2011, el grupo español de

Diabetes y Embarazo recomienda el 3rd Workshop, menos estricto que el cuarto, mientras no se disponga de más datos que lo recomienden.

Tras el parto o al finalizar la lactancia se recomienda hacer a la madre una SOG con 75 g de glucosa y tomas basal y a los 120 minutos, para descartar una diabetes mellitus de tipo 2.

Históricamente se han utilizado siempre criterios de normalidad estadística o según la evolución después del parto de la madre, pero no según la repercusión perinatal, que es en realidad más importante. Por esta razón se están realizando estudios orientados a determinar la existencia de valores de glucemia en la madre durante el embarazo que puedan ser causantes directos de problemas en el feto. No se dispone de momento de conclusiones, aunque se esperan resultados que ayuden a esclarecer esta problemática.