

ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

M^a Carmen Gómez García

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
UGC Centro de Salud Vélez Málaga. Málaga.

ÍNDICE

1. ETIOPATOGENIA
 2. CLASIFICACIÓN
 3. RIESGO INCREMENTADO DE DIABETES (prediabetes)
 4. CARACTERÍSTICAS DE LA DM1 Y DM2
- BIBLIOGRAFÍA

1. Etiopatogenia

El desarrollo de la diabetes mellitus se explica por una combinación de factores genéticos y una serie de factores ambientales (estilos de vida fundamentalmente) que actuarían como desencadenantes. Estos factores explicarían las marcadas diferencias que existen entre las tasas de prevalencia de las distintas regiones del mundo y los distintos grupos étnicos.

Hay aún muchos puntos por resolver en la patogenia de la diabetes, especialmente en la DM2. Las hipótesis más aceptadas orientan hacia un origen multifactorial, mientras que en la etiopatogenia de la DM1 parecen implicarse marcadores genéticos e inmunológicos de base, con un probable desencadenante vírico o tóxico.

De los múltiples factores que se han investigado, los que presentan una asociación más consistente como factores de riesgo de la DM2 son:

a. Edad y sexo

La DM2 aumenta su incidencia con la edad, siendo su pico máximo entre los 40-60 años. La DM1 presenta su pico de incidencia máximo alrededor de los 10-13 años.

La prevalencia de DM2 es mayor en varones de 30-69 años y en las mujeres mayores de 70.

b. Factores genéticos

Parece existir una relación entre la expresión de antígenos específicos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA): DR3, DR4 y sobre todo si coexisten los dos, y una mayor susceptibilidad a padecer DM1 (el 95% de los diabéticos tipo 1 son portadores de HLA-DR3 y/o HLA-DR4). La existencia del HLA-DR2, por el contrario, ofrece cierta protección.

La DM2 presenta un componente hereditario superior a la DM1 (mayor concordancia entre gemelos monoigóticos, casi 100% para DM2 y solo 50% para DM1), aunque esta es de origen multifactorial y poligénico, no habiéndose encontrado hasta la actualidad marcadores genéticos concluyentes. El riesgo de padecer DM2 cuando uno de los padres es diabético es 2,3 veces mayor y de 3,9 veces si lo son ambos progenitores.

El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, población negra o nativos americanos, que además presentan una evolución más rápida a diabetes.

c. Obesidad y Nutrición

El factor dietético que más incrementa el riesgo de DM2 es el sobrepeso. A ello parece contribuir la "dieta occidental" con alto consumo de hidratos de carbono simples y escaso contenido en fibra y el sedentarismo. El riesgo relativo de presentar DM2 y/o tolerancia alterada a la glucosa (TAG) aumenta por 2 en pacientes con obesidad moderada, por 5 en obesidad intensa y por 10 en obesidad mórbida. Sin embargo, hay obesos en los que no se afecta la glucemia, lo que supone la necesidad de algún otro factor, quizá la herencia. No parece existir una relación directa entre el consumo excesivo de azúcares y el riesgo de DM2.

Sin embargo aquellos que siguieron una dieta caracterizada por mayor consumo de verduras, fruta, pescado, aves y cereales integrales tienen una reducción modesta del riesgo. La dieta mediterránea con alto contenido en frutas, verduras, cereales integrales, nueces y aceite de oliva, demostró en el estudio PREDIMED la reducción de aparición de DM2 hasta en un 40%, sin necesidad de reducción del peso. Por otro lado, el consumo de productos lácteos bajos en grasa, fibra, nueces, café, café descafeinado y té verde a largo plazo disminuyen el riesgo de DM2,

En cuanto a la DM1, se han implicado como factores nutricionales probables el consumo durante el embarazo de carnes ahumadas (con elevado contenido en nitrosaminas) y con el descenso de la lactancia materna.

d. Sedentarismo

Un estilo de vida sedentario reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso lo que eleva el riesgo de DM2. La inactividad física incluso sin aumento de peso parece aumentar el riesgo de DM2.

e. Virus

Se ha observado un aumento de incidencia de nuevos casos de DM1 en determinados meses (otoño e invierno) al parecer relacionado con la actividad de algunos virus. Los virus que se han implicado con mayor frecuencia en el desarrollo posterior de DM1 son Coxsackie B4, rubéola y parotiditis. Al parecer, el Coxsackie B4 posee una proteína casi idéntica al ácido decarboxil-glutámico de la célula beta pancreática. No se ha encontrado relación entre DM2 y virus.

f. Tóxicos y fármacos

El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de DM2 de manera dosis dependiente. Dejar de fumar puede reducir el riesgo de diabetes con un beneficio evidente a los 5 años. Después de 20 años sin fumar, el riesgo se equipara a los que nunca fumaron.

Se ha observado la aparición de diabetes insulino dependiente en personas que han ingerido el raticida Vacor.

Fármacos implicados en el desarrollo de DM son: glucocorticoides, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, clonidina y pentamidina.

La Guía de Práctica Clínica de HTA del National Institute for Clinical Excellence (NICE) sugiere un mayor riesgo de desarrollar DM cuando se utiliza una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos.

g. Factores socioeconómicos

En algunos estudios se ha relacionado una mayor prevalencia de DM1 en clases media y alta (4 veces más frecuente) aunque probablemente se debe a un aumento del porcentaje de diagnosticados sobre el número total de casos, dado el mejor acceso a los servicios sanitarios. Por el contrario, sí parece cierto el aumento de incidencia y prevalencia de DM2 en las clases con bajo nivel económico.

h. Síndrome de ovario poliquístico

Se asociado a alteraciones de la regulación de la glucosa. En Estados Unidos hasta un 40% de las mujeres con ovario poliquístico tiene alterada su regulación de la glucosa a los 40 años y un metaanálisis reveló un riesgo 5 veces mayor de diabetes gestacional.

i. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional aumenta el riesgo de desarrollar DM2 a corto o largo plazo. La incidencia de desarrollar DM2 en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional es mayor durante los primeros 5 años tras el parto, con aumento más lento a partir de los 10 años.

j. Condicionantes clínicos

Los pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca avanzada, enfermedad vascular, y aquellos con hipertensión arterial y/o dislipemia, tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes.

2. Clasificación

En junio de 1997, se propuso una nueva clasificación de la Diabetes tras el acuerdo del Comité de Expertos de la ADA y de la OMS. Los 4 grupos de diabetes son:

2.1. Diabetes mellitus tipo 1

Es debida a la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con el consiguiente déficit absoluto de insulina.

Incluye también la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Sospechar si necesita de forma rápida insulina para controlar la hiperglucemia. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiGAD (autoanticuerpos específicos contra la glutamato decarboxilasa) e ICA (anticuerpos contra los antígenos citoplasmáticos de las células de los islotes).

La DM1 se ha actualizado siguiendo el consenso "The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)" (2022) y la clasificación de la misma en tres estadios:

Estadaje diabetes mellitus tipo 1			
	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Características	Autoinmunidad Normoglucemia Presintomático	Autoinmunidad Disglucemia (criterios de prediabetes) Presintomático	Autoinmunidad Hiperglucemia Sintomático
Criterios diagnósticos	Múltiples anticuerpos antiislote No estadio de prediabetes	Anticuerpos antiislotes Disglucemia (criterios de prediabetes)	Anticuerpos pueden estar ausentes Criterios diabetes estandar

2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

Se caracteriza por resistencia insulínica asociada usualmente a un déficit relativo de insulina. Puede variar desde el predominio de la resistencia insulínica con un relativo déficit de insulina a un predominio del déficit en la secreción de insulina con resistencia insulínica. Representa el 90-95% de los casos de diabetes mellitus.

- » Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es habitual su comienzo en la vida adulta, después de los 40 años. Suele tener un comienzo insidioso.
- » La obesidad está presente en el 80 % de los pacientes. Los pacientes que no se consideran obesos por los criterios tradicionales pueden presentar un aumento en el porcentaje de grasa distribuida de forma predominantemente en la región abdominal.
- » El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física. es más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en individuos con hipertensión o dislipemia. Está frecuentemente asociada con una fuerte predisposición genética, sin

embargo, este factor genético es complejo y no claramente definido.

- » Son resistentes a la cetoacidosis, aunque pueden presentarla en situaciones de estrés o infección.
- » No precisan insulina para mantener la vida, aunque pueden requerirla para conseguir el control glucémico.

2.3. Otros tipos específicos de diabetes

a. **Defectos genéticos de la función de la célula beta:** Estas formas de diabetes se caracterizan por comienzo de hiperglucemia moderada a edades precoces de la vida. Antes conocidas como MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Son hereditarias, con un modelo de herencia autosómico dominante.

- Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3).
- Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2).
- Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY 1).
- Cromosoma 13, insulín promoter factor-1 (IPF-1; MODY 4).
- Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5).
- Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6).
- DNA mitocondrial.
- Otras.

b. **Defectos genéticos en la acción de la insulina:**

- Resistencia insulínica tipo A.
- Leprechaunismo.
- Síndrome de Rabson-Mendenhall.
- Diabetes lipoatrófica.
- Otras.

c. **Enfermedades del páncreas exocrino:**

- Pancreatitis.
- Hemocromatosis.
- Traumatismo/pancreatectomía.
- Neoplasia.
- Fibrosis quística.
- Pancreatopatía fibrocalculosa.
- Otras.

d. **Endocrinopatías:**

- Acromegalia.
- Feocromocitoma.
- Cushing.
- Glucagonoma.
- Hipertiroidismo.
- Somatostinoma.
- Aldosteronoma.
- Otras.

e. **Drogas:**

- Vacor.
- Pentamidina.
- Acido nicotínico.
- Corticoides.
- Hormonas tiroideas.
- Diazóxido.
- Agonistas beta-adrenérgicos.
- Tiazidas.
- Dilantin.
- Alfa-interferón.
- Otras.

f. **Infecciones:**

- Rubeola congénita.
- Citomegalovirus.

Otras.

g. Formas no comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunes:

Síndrome "stiff-man".
Anticuerpos anti-receptor de insulina.
Otras.

h. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes:

Síndrome de Down.
Síndrome de Klinefelter.
Síndrome de Turner.
Síndrome de Wolframs.
Ataxia de Friedrichs.
Corea de Huntington.
Síndrome de Lawrence Moon Beidel.
Distrofia miotónica.
Porfiria.
Síndrome de Parder Willi.
Otros.

2.4. Diabetes Gestacional

Clásicamente era aquella que se diagnosticaba por primera vez durante el embarazo. Sin embargo, recientemente, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) entre otros, consideran que si en la primera consulta prenatal la gestante presenta criterios diagnósticos de diabetes, se considerará diabetes franca o manifiesta y, por lo tanto, la diabetes gestacional es aquella que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre.

Ocurre en el 2-5% de todos los embarazos.

En el posparto pueden volver a la normalidad, aunque las mujeres con diabetes gestacional tienen a corto, medio o largo plazo mayor riesgo de desarrollar DM2.

3. Riesgo incrementado de diabetes (prediabetes)

Los pacientes con homeostasis alterada de la glucosa o pacientes con prediabetes eran un grupo de pacientes, que sin ser pacientes con diabetes, tenían cifras de glucemia por encima de las consideradas normales. Se incluían dos categorías: Glucemia Basal Alterada (GBA) y Tolerancia Alterada a la Glucosa (TAG), desde este año 2010, la ADA incluye además de la GBA y la TAG, pacientes con $A1c \geq 5.7\%$ y $< 6.5\%$, refiriéndose a estas no como pre-diabetes sino como "categorías de riesgo incrementado para diabetes". La importancia de esta categoría radica en que en un plazo más o menos largo tienen alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus y eventos cardiovasculares, por lo que a estos pacientes además de informarles de su alto riesgo, deberían de ser aconsejados, con medidas higiénico-dietéticas. Este grupo incluye:

- » Glucemia basal alterada (GBA o IFG: Impaired Fasting Glucose): Nueva categoría incluida en la clasificación de la Diabetes. Cuando la glucemia basal es ≥ 110 mg/dl (ADA ≥ 100 mg/dl) pero < 126 mg/dl (mientras que la OMS mantiene el punto de corte para la normalidad en 110 mg/dl, la ADA desde 2003 baja este punto de corte a 100 mg/dl).
- » Tolerancia Alterada a la Glucosa (TAG o IGT: Impaired Glucose Tolerance): La glucemia plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa es mayor de la normal (140 mg/dl) y menor de la considerada en el diagnóstico de Diabetes (200 mg/dl).
- » Pacientes con $Hb A1c \geq 5.7\%$ y $< 6.5\%$.

4. Características de la DM1 y DM2

	DM1	DM2
Sexo	H = M	M > H
Edad	< 30 años	< 40 años
Aparición	Brusca	Solapada
Peso	No obeso	Obeso (80%)
Periodo remisión	A veces	Raro
Propensión cetosis	Sí	No
Tratamiento insulínico	Indispensable	Habitualmente no requerido
Herencia	Coincidencia gemelos idénticos (40-50%)	Coincidencia gemelos idénticos (90%)
Genética	Asociada HLA (Cromosoma 6) (¿Cromosoma 11?)	Polimorfismo genético -gen insulina-
Autoanticuerpos	85-90%	No
Inmunidad celular antipancreática	Sí	No
Etiología vírica	Posible	No
Insulinitis inicial	50-75%	No
Endocrinopatías múltiples asociadas	Sí	No
Niveles insulinemia	Descendidos o nulos	Variables

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. H: Hombre, M: Mujer

* En ausencia de tratamiento insulínico desarrolla rápidamente hiperglucemia-cetosis-coma con riesgo de fallecimiento.

Bibliografía

- » ¹The 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: 1183-1197.
- » ²World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Third Report on Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: 1980. WHO Technical Report Series 727. Online: http://care.diabetesjournals.org/content/25/suppl_1/s5.full; <http://care.diabetesjournals.org/content/26/11/3160.full>
- » ³Herrera Pombo JL. Historia natural de la diabetes mellitus. Clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa, en Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y de tratamiento. Madrid. Ed. Médica Panamericana S.A.; 2007.
- » ⁴Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. Disponible en: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/246/e_06_06_Diabetes%20tipo%20Guia_Rapida.pdf
- » ⁵Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines. Available in: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>
- » ⁶American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement 1): S17-38.