

Nota clínica

Diabetes mellitus y síndrome diarreico en mujer de edad avanzada

SHARONA AZRIEL MIRA, HELENA REQUEJO SALINAS, ELENA GARCÍA FERNÁNDEZ Y FEDERICO HAWKINS CARRANZA

DIABETES AND DIARRHEA IN AN ELDERLY WOMAN

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Between 5 and 10% of adults initially diagnosed with type 2 diabetes mellitus (DM) actually have adult-onset autoimmune diabetes. Given the large number of patients diagnosed with DM type 2, the entity called latent autoimmune diabetes in adults (LADA) by some authors could represent half of all diabetics with type 1A diabetes. We report the case of a 75-year-old woman, with a history of brittle diabetes and irritable bowel syndrome, who was finally diagnosed with autoimmune diabetes and celiac disease.

Entre un 5 y un 10% de los adultos diagnosticados inicialmente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en realidad tienen diabetes autoinmunitaria de inicio en la edad adulta. Dado el elevado número de pacientes con diagnóstico de DM2, la entidad que ha sido denominada por algunos autores como LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) podría suponer la mitad de todos los diabéticos con DM1A. Presentamos el caso de una mujer de 75 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus con labilidad en el control glucémico y síndrome de colon irritable, que finalmente fue diagnosticada de diabetes autoinmunitaria con enfermedad celíaca concomitante.

Key words: Autoimmune diabetes. Anti-GAD antibodies. Chronic diarrhoea. Insulin therapy.

Palabras clave: Diabetes autoinmunitaria. Anticuerpos anti-GAD. Diarrea crónica. Terapia insulínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años de edad, con antecedentes de DM diagnosticada a los 59 años por clínica cardinal, sin complicaciones microvasculares conocidas, síndrome de colon irritable, vasculitis leucocitoclástica y aplastamiento vertebral tras caída accidental. En los últimos años, la paciente había sido estudiada en el servicio de hematología por anemia multifactorial por déficit de ácido fólico, hierro y/o proceso inflamatorio no filiado, asociada a aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva. No refería antecedentes familiares de interés. En cuanto a su historia diabetológica, destacaba el antecedente de una insulínización precoz al año del diagnóstico y labilidad en el control metabólico, con varias determinaciones de glucohemoglobina (HbA_{1c}), que oscilaban en un 9-10% (límites de referencia, 3,6-5,4%), motivo por el que fue derivada a las consultas de diabetología. El tratamiento de la paciente incluía 2 dosis diarias de insulina NPH en desayuno y cena y un suplemento de sulfato ferroso por vía oral. La paciente no presentaba sintomatología que indicara macroangiopatía o neuropatía.

A pesar del tratamiento insulínico en pauta convencional, la enferma presentaba oscilaciones glucémicas frecuentes, con glucemias preprandiales y posprandiales entre 200 y 300 mg/dl e hipoglucemias ocasionales, acompañadas de sintomatología adrenérgica. Asimismo, la paciente refería una pérdida ponderal de 6 a 7 kg en los últimos años y episodios de diarrea que alternaban con un ritmo intestinal normal, sin otra clínica digestiva acompañante ni productos patológicos aparentes en las deposiciones.

Correspondencia: Dra. H. Requejo Salinas.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: helenarequejo@yahoo.es

Manuscrito recibido el 8-5-2007 y aceptado para su publicación el 10-12-2007.

En la exploración física destacaba un peso de 45,5 kg, con una talla de 155,5 cm y un índice de masa corporal (IMC) de 18,94. La exploración física general era anodina. Las sensibilidades vibratoria, táctil grosera y con monofilamento de 10 G estaban conservadas en los miembros inferiores.

Se reinició un programa de educación diabetológica, modificándose la pauta insulínica mediante intensificación, con instauración de un régimen basal/bolos con análogos de acción prolongada y ultrarrápida, con lo que mejoró de forma significativa el control glucémico. Ante los antecedentes de anemia multifactorial, cuadro constitucional y diarrea crónica, se solicitó estudio de autoinmunidad para descartar una enfermedad celíaca subyacente.

Entre los resultados obtenidos, se confirmó la anemia normocrómica normocítica, con hemoglobina en 11,4 mg/dl (límites de referencia, 12-17), fórmula leucocitaria normal y aumento de la VSG (80 mm). La ferritina era de 24 ng/ml (límites de referencia, 30-400); el ácido fólico, 5,8 ng/ml (2,61-13,6) y la vitamina B₁₂, 382 pg/ml (222-753). Tanto la tirotrópina (TSH) y los anticuerpos antiperoxidasa como las concentraciones de cortisol basal se encontraban dentro de la normalidad. El péptido C basal fue < 0,5 ng/ml. En el estudio inmunológico, se demostró positividad para los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), contra las células de los islotes (ICA) y la insulina (IAA). Asimismo, los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y antigliadina IgA fueron positivos. La cuantificación de inmunoglobulinas fue normal. No se demostraron en las pruebas complementarias solicitadas datos de retinopatía diabética en el fondo de ojo, con midriasis, ni de nefropatía ni signos de isquemia coronaria en el electrocardiograma basal.

Dada la sospecha de enfermedad celíaca, la paciente fue derivada para completar el estudio pertinente. Se le realizó una biopsia intestinal, que confirmó el diagnóstico histopatológico. Tras la retirada del gluten de la dieta, mejoró de forma significativa la sintomatología digestiva, con disminución y luego supresión de los anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina. Simultáneamente a la mejoría clínica, se objetivó una práctica normalización del control glucémico, con disminución significativa de los requerimientos de insulina. A lo largo del seguimiento se ha mantenido terapia intensiva con autoajuste de insulina, y se ha conseguido un óptimo control glucémico, con cifras de HbA_{1c} < 6,5% y concentración de hemoglobina en 12 g/dl.

DISCUSIÓN

Las clasificaciones de la DM aceptadas anteriormente, se basaban en la edad de aparición de la enfermedad o en la necesidad de insulino terapia. La clasificación empleada en la actualidad² se publicó por primera vez en 1997 y divide los distintos tipos de diabetes atendiendo a la etiopatogenia de la enfermedad³. La DM tipo 1 sería el resultado de una destrucción de las células beta del páncreas, generalmente de origen autoinmunitario, y los individuos con esta afección se caracterizarían por la positividad de los autoanticuerpos relacionados con la DM y por una asociación a determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)^{2,3}. Aunque este tipo de dia-

betes también se ha denominado diabetes de inicio juvenil o diabetes insulino dependiente, ahora sabemos que la diabetes autoinmunitaria puede aparecer en la edad adulta y que no siempre requiere tratamiento con insulina desde el momento del diagnóstico.

Hace aproximadamente 30 años se demostró que algunos de los pacientes que habían sido diagnosticados de diabetes no insulino dependiente (correspondiente a la DM2 de la clasificación actual), presentaban positividad para los anticuerpos dirigidos contra las células de los islotes⁴. La presencia de estos autoanticuerpos, comprobada en estudios posteriores^{5,6}, se asociaba a un mayor riesgo de fracaso secundario a las sulfonilureas y a una mayor predisposición a padecer otras enfermedades autoinmunitarias⁴. Sin embargo, la identificación de la diabetes autoinmunitaria en pacientes adultos cobra mayor relevancia tras la aparición de los anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico^{7,8}. Así, en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) se observó un aumento de la necesidad de tratamiento insulínico a los 6 años del diagnóstico en presencia de GADA o ICA⁹. *Latent autoimmune diabetes in adults* (LADA) es el término más empleado en la literatura para denominar este tipo de diabetes, aunque se han propuesto otros como DM tipo 1,5 o DM insulino dependiente lentamente progresiva. Actualmente se acepta su diagnóstico en presencia de los tres criterios siguientes: inicio de la DM en la edad adulta, presencia de autoanticuerpos circulantes y que no se haya requerido insulino terapia durante al menos los primeros 6 meses tras el diagnóstico^{1,8,10,11}.

Se desconoce la etiopatogenia exacta de LADA, aunque parece evidente que comparte muchas características con la DM1 clásica o DM1A^{8,10,12}. La susceptibilidad genética a contraer DM autoinmunitaria se ha evidenciado en estudios poblacionales, con una elevada concordancia en gemelos idénticos. Curiosamente, esta concordancia disminuye con la edad del diagnóstico^{11,13}, y predomina en la DM1 de inicio en la infancia y tiene menos influencia en la DM1 de inicio en el adulto, sin que por el momento haya estudios en gemelos idénticos diagnosticados de LADA¹¹. De los genes implicados en la DM1, los más importantes son los del complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6, sobre todo los HLA de clase II. Los alelos relacionados con contraer diabetes autoinmunitaria incluyen¹⁴ HLA DRB1*0301- DQB1*0201 y DRB1*0401- DQB1*0302, mientras que otros se asocian a un efecto protector frente a la enfermedad^{11,15}, como DRB1*1501- DQB1*0602. Parece que LADA comparte los mismos patrones de susceptibilidad ligados al HLA¹⁶. Aunque tanto en la DM1 de inicio en el adulto como en LADA, la asociación a los alelos de riesgo y sobre todo a los alelos de protección es menos marcada^{17,18}. Por este motivo se ha propuesto que los factores genéticos podrían tener una importancia inversamente proporcional a la edad de aparición de la enfermedad, y en la edad adulta cobran mayor relevancia los factores ambientales^{11,12}.

La autoinmunidad contra las células beta se pone de manifiesto con la positividad de ICA, IAA, GADA y anticuerpos contra la tirosinofosfatasa (IA-2) y contra otros autoantígenos. La determinación de los anticuerpos antiislote se utiliza menos en la actualidad. Mientras que los anticuerpos IAA y los IA-2 aparecen con menor frecuencia en la DM diagnosticada tardíamente, la presencia de GADA no depende de la edad en el momento del diagnóstico¹⁹. Además, estos últimos se han relacionado con un mayor riesgo de llegar a insulino-dependencia²⁰. Por todo ello, se ha considerado que los GADA podrían tener una mayor sensibilidad para el diagnóstico de la DM autoinmunitaria en el adulto⁶. Sin embargo, la determinación de GADA como método de criba en la LADA tiene varios inconvenientes: por un lado, la ausencia de una estandarización adecuada, que justifica en parte la elevada prevalencia observada en distintos estudios europeos¹⁰, y por otro, la falta de especificidad, ya que pueden estar presentes también en la DM1 clásica¹¹.

Asimismo se ha demostrado en pacientes con LADA una escasa reserva pancreática, reflejada por una concentración de péptido C disminuida basal y tras estímulo, similar a la observada en los diabéticos tipo 1 de inicio en el adulto¹⁸. El fallo de la célula beta es más lento en los pacientes con LADA que en aquellos con DM1 de inicio en la infancia¹¹. La progresión de la pérdida de la función pancreática varía en función de la edad al diagnóstico de la enfermedad²¹, y la tasa de evolución a DM clínica es mayor en niños menores de 5 años que en pacientes de más edad²². Se ha observado igualmente que la LADA podría estar asociada a una disminución de la sensibilidad a la insulina²³ y a una mayor prevalencia de síndrome metabólico²⁴.

La relación de la DM1 con otras enfermedades autoinmunitarias se ha estudiado ampliamente. La asociación más frecuentemente documentada es con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y, en segundo lugar, enfermedad celíaca. Uno de los factores que podría justificar la asociación entre DM autoinmunitaria y enfermedad celíaca es que ambas enfermedades tienen relación con los mismos genes de susceptibilidad. El reconocimiento de pacientes con enfermedad celíaca sintomática y el inicio de una dieta libre de gluten pueden ser importantes en la mejoría del control glucémico²⁵, y en la actualidad se recomienda la realización de pruebas de criba de enfermedad celíaca en pacientes con DM1, cuyo tratamiento no sólo podría mejorar el control metabólico de la diabetes, sino también prevenir la aparición de las complicaciones asociadas a la enfermedad celíaca²⁶. Algunos autores señalan que el riesgo de contraer esta enfermedad es mayor cuanto menor sea la edad del diagnóstico de la DM²⁷, aunque también se ha descrito mayor prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes diabéticos adultos²⁸.

Se ha comunicado un mayor riesgo de tener otras enfermedades endocrinas de etiología autoinmunitaria²⁹ y

un aumento de la positividad para los anticuerpos anti-peroxidasa y antigliadina de tipo IgA e IgG en los pacientes con LADA. Sin embargo, se ignora la prevalencia de enfermedad celíaca confirmada mediante biopsia intestinal en este grupo poblacional³⁰.

Por otra parte, actualmente no se dispone de recomendaciones terapéuticas específicas para el manejo de la DM tipo LADA. Inicialmente se propuso insulinar de forma precoz a estos pacientes para prevenir la pérdida de la función de la célula beta pancreática³¹. En la actualidad se está estudiando la eficacia del tratamiento precoz con insulina en dosis bajas después del diagnóstico³². En cuanto a los antidiabéticos orales, la metformina, que ha demostrado eficacia en adolescentes con DM1 y resistencia insulínica asociada³³, podría ser una opción en el tratamiento inicial de la diabetes tipo LADA. Asimismo, la combinación de rosiglitazona e insulina se ha relacionado con preservación de la célula beta pancreática en este tipo de DM³⁴. Por otro lado, basándose en la lenta progresión de este tipo de diabetes, se están efectuando estudios preliminares con fármacos inmunomoduladores para enlentecer la pérdida de funcionalidad de la célula beta^{35,36}.

Sigue siendo una incógnita si este tipo de DM es una entidad distinta o forma parte del espectro de la DM1 clásica o 1A, y para algunos autores su diagnóstico carece de utilidad clínica³⁷. En todo caso, parece que ambas entidades aumentan el riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias. En este sentido, determinar anticuerpos GADA en pacientes con un diagnóstico clínico de DM2 podría tener importancia, pues permite identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de progresión a insulino-terapia y de tener otras enfermedades autoinmunitarias. Actualmente existe una iniciativa, promovida por la Unión Europea, cuyo objetivo es la definición de la prevalencia, las características y el manejo adecuado de la DM tipo LADA (www.actionlada.org).

BIBLIOGRAFÍA

- Ola TO, Gigante A, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:163-7.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S42-7.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
- Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Campbell CJ, Duncan LJ, Faquhar JW, et al. Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, co-existent autoimmune disease, and HLA type. *Diabetes*. 1977;26:138-47.
- Groop LC, Botatazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 37-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237-41.
- Farlioni A, Brozzetti A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:119-33.
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal

- latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of diabetes. *Diabetes*. 1993;42:359-62.
8. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Ronaldsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206-12.
 9. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350:1288-93.
 10. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460-7.
 11. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1654-9.
 12. Leslie RD, Delli Castelli M. Age-dependent influences on the origins of autoimmune diabetes: evidence and implications. *Diabetes*. 2004;53:3033-40.
 13. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*. 2003;52:1052-5.
 14. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4037-43.
 15. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1255-60.
 16. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*. 2007;50:68-73.
 17. Hosszafalusi N, Vatay A, Rajczyk K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26:452-7.
 18. Stenström G, Gotsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S68-72.
 19. Vandewalle Cl, Farloni A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DG, Gorus FK. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:846-51.
 20. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48:150-7.
 21. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial points at diagnosis type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 2:B59-64.
 22. Eisenbarth GS. Prediction of type 1 diabetes: the natural history of the prediabetic period. *Adv Exp Med Biol*. 2004;552:268-90.
 23. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:374-7.
 24. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004;53:3193-200.
 25. Monh A, Cerruto M, Lafusco D, Prisco F, Tumin S, Stppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:37-40.
 26. Holmes GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus- the case for screening. *Diabet Med*. 2001;18:169-77.
 27. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27:1294-8.
 28. Bouguerra R, Ben Salem L, Chaabouni H, Laadhar L, Essais O, Zitouni M, et al. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes Metab*. 2005;31:83-6.
 29. Gambelunqhe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol*. 2000;52:565-73.
 30. Kucera P, Novakova D, Behanova M, Novak J, Tlaskalova-Hogenova H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003;133:139-43.
 31. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:117-30.
 32. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:362-9.
 33. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Dane-man D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2003;26:138-43.
 34. Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:203-8.
 35. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmer M, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications*. 2005;19:238-46.
 36. Elias D, Avron A, Tami R, Raz I. DiaPep277 preserves endogenous insulin production by immunomodulation in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:340-4.
 37. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*. 2005;48:2195-9.