

Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural

E. González Sarmiento^a, M.C. Hinojosa Mena-Bernal^a y L. Inglada Galiana^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina de Valladolid. España.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiología diversa, que cursan con hiperglucemia como resultado de un defecto absoluto, diabetes tipo 1 (DM tipo 1), o relativo, diabetes tipo 2 (DM tipo 2) de la secreción y/o acción de la insulina a nivel periférico. En las fases crónicas puede asociarse a complicaciones vasculares tanto de pequeño vaso (microangiopatía), como de gran vaso (macroangiopatía o aterosclerosis diabética), siendo los órganos diana, para la primera, la retina, el glomérulo renal y el sistema nervioso periférico, y para la segunda, el sistema cardiovascular. Esto junto a su alta prevalencia e incidencia, hace que sea un proceso de elevada morbimortalidad y supone, además, un verdadero problema sanitario y socioeconómico.

Hay que tener en cuenta, además, que aproximadamente el 50% de la DM tipo 2 está sin diagnosticar¹ y que, por otro lado, en el momento del diagnóstico, el 40% de los pacientes presenta algún tipo de lesión en relación con la micro o macroangiopatía diabética.

En términos absolutos podríamos decir que, en nuestro país, la DM tipo 2 afecta a alrededor de 2.000.000 de personas. Estas cifras sufrirán durante este siglo un aumento exponencial, que afectará no sólo al mundo occidental y que en

PUNTOS CLAVE

Concepto y epidemiología. La diabetes mellitus (DM) es un conjunto heterogéneo de síndromes que cursan con hiperglucemia como resultado de un defecto en la secreción y/o acción de la insulina. La incidencia en España es del 9 al 14,9/100.000 habitantes/año. Supone un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud. El estilo de vida actual en el mundo occidental y la carga genética conllevan una elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.

Diagnóstico y clasificación de la diabetes. El diagnóstico de DM se basa en la presencia de una de las tres anomalías siguientes del metabolismo de la glucosa: alteración de la glucosa plasmática en ayunas, elevación ocasional de la glucemia, en cualquier momento del día y en cualquier circunstancia, siempre que se acompañe de síntomas como poliuria, polidipsia y adelgazamiento y alteraciones a las dos horas en el test de sobrecarga oral de glucosa.

Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y 2. En ambos tipos de diabetes intervienen factores genéticos y ambientales, pero mientras que en la tipo 1 la causante de la enfermedad es una reacción autoinmune contra el páncreas, en la tipo 2 son la resistencia a la insulina a nivel periférico, la secreción alterada de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa y la producción aumentada de glucosa endógena por el hígado las que dan lugar a la enfermedad.

Historia natural. La DM tipo 1 generalmente progresa a lo largo de meses o años durante los cuales el sujeto está asintomático y euglucémico. Las fases evolutivas de su desarrollo son: la prediabetes, fase clínica, de remisión y diabetes establecida. En la tipo 2, desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la DM franca, pasando previamente por los estados de glucosa basal alterada y alteración de la tolerancia a la glucosa, es el resultado, durante años, del deterioro gradual de la función de la célula β .

Síntomas de sospecha. Además de los síntomas clásicos en la tipo 1 y 2 (poliuria, polidipsia y polifagia), en la tipo 2, a veces asintomática, las infecciones de repetición, fundamentalmente genitourinarias o respiratorias, peridentarias, lesiones cutáneas como micosis, dermatopatía diabética, complicaciones microvasculares a nivel renal, retinianas o nerviosas o macrovasculares en forma de claudicación intermitente, vasculopatía periférica o cerebral son sus formas de presentación.

Evolución clínica. Como prevención primaria de la DM tipo 2 es fundamental el seguimiento de pacientes con prediabetes o con síndrome metabólico.

el año 2010 alcanzará a 215 millones de individuos, según datos dados por la OMS, por lo que se considera una de las epidemias del siglo XXI^{2,3}.

Diagnóstico y clasificación de la diabetes

El diagnóstico de la DM se basa en la presencia de una de las tres anomalías siguientes del metabolismo de la glucosa: alteración de la glucosa plasmática en ayunas (AGA), elevación ocasional de la glucemia en cualquier momento del día y en cualquier circunstancia, siempre que se acompañe de síntomas como poliuria, polidipsia y adelgazamiento, y alteraciones a las dos horas en el test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG). Los criterios establecidos en el 2003 por la *American Diabetes Association (ADA)*⁴ disminuyeron los niveles de glucemia necesarios para definir la AGA con respecto a los de 1997, y no cambiaron los niveles para definir diabetes e intolerancia a la glucosa (ITG). La clasificación de la DM incluye 4 tipos clínicos:

1. Diabetes tipo 1, subdividida en: de carácter autoinmune (98% de los casos) e idiopática. Cursan con déficit absoluto de insulina.

2. Diabetes tipo 2, en relación con resistencia a la insulina y déficit progresivo de la secreción de la misma.

3. Otros tipos específicos de diabetes mellitus por otras causas: genéticas, medicamentosas, etc.

4. Diabetes mellitus gestacional: la diagnosticada durante el embarazo.

La clasificación de la diabetes mellitus y los criterios diagnósticos según la ADA se exponen en las tablas 1 y 2.

Además de estos 4 tipos de DM existen unas alteraciones o categorías intermedias del metabolismo de la glucosa, entre la normalidad y la DM^{5,6} que son: la AGA y la ITG. Ambas constituyen las situaciones de prediabetes. En ausencia de embarazo, no son entidades clínicas en sentido estricto sino más bien factores de riesgo de desarrollar DM y enfermedad cardiovascular. Sus criterios diagnósticos se exponen en la tabla 3.

La prediabetes se considera un factor de riesgo cardiovascular, aunque no se conoce bien su mecanismo patogénico. Puede que no desempeñe un papel directo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, sino que sea indicadora estadística asociada a factores de riesgo al correlacionarse

TABLA 1

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus (ADA, 2007)

1. Diabetes mellitus tipo 1

Diabetes tipo 1 (destrucción de la célula β , que por lo general conduce a un déficit absoluto de insulina)

A. Inmune

B. Idiopática

2. Diabetes mellitus tipo 2

1. Predomina la resistencia a la insulina sobre los defectos relativos en la secreción de la hormona
2. Predominan los defectos en la secreción de insulina frente a la presencia de resistencia a la insulina

3. Otros tipos específicos de diabetes mellitus

A. Defectos genéticos de la función de la célula β

1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3)
2. Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2)
3. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY 1)
4. Cromosoma 13 (IPF-1; MODY 4)
5. Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5)
6. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6)
7. ADN mitocondrial
8. Otros

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia a la insulina tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipotrófica
5. Otros

C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis
2. Pancreatectomía/traumatismo
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. Inducidas por fármacos o sustancias químicas

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Acido nicotínico
4. Glucocorticoides
5. Hormonas tiroideas
6. Diazóxido
7. Agonistas β adrenérgicos
8. Tiazidas
9. Dilantín
10. Interferón α
11. Otros

F. Infecciones

1. Rubéola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otras

G. Formas infrecuentes de diabetes autoinmunes

1. Síndrome del hombre rígido (*Stiff-man syndrome*)
2. Anticuerpos contra el receptor de la insulina
3. Otras

H. Otros síndromes en ocasiones asociados a 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 Lawrence-Moon-Biedel
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader-Willi
11. Otros

4. Diabetes mellitus gestacional

MODY: maturity onset diabetes of the young.

Fuente: citas 5 y 8

TABLA 2

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

1. Síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso) y glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta
2. Glucemia plasmática en ayunas (FPG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 horas
3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). La prueba debe de realizarse según la descripción de la OMS (1985), con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, los criterios deben repetirse (cualquiera de ellos) en una segunda ocasión.
Fuente: cita 5.

con elementos del síndrome de resistencia a la insulina, tales como las partículas LDL, pequeñas y densas, el inhibidor del factor activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y otros que sí que constituyen factores de riesgo cardiovascular^{5,6}.

La ADA, en el año 1997, aconsejó la valoración de la glucemia plasmática basal como prueba fundamental para el diagnóstico. La realización de una TTOG sólo se considerará en protocolos específicos de estudio o en el cribado de sujetos con especial riesgo de desarrollar DM o que presenten

TABLA 3

Categorías intermedias entre la normalidad y la diabetes mellitus

Categoría	Test	Test
	Glucemia basal	2 horas de TTOG
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)
AGA	100-125 mg/dl (5,6-6 mmol/l)	
ITG	140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l)	
DM	>126 mg/dl (>7,0 mmol/l)	>200 mg/dl (>11,1 mmol/l)

AGA: alteración de la glucosa en ayunas; ITG: intolerancia a la glucosa; TTOG: test de sobrecarga oral de glucosa.

En caso de que se realicen ambas pruebas, se diagnostica AGA o ITG sólo si no se diagnostica una diabetes por uno de ellos.

Fuente: citas 6 y 7.

una AGA, como se expondrá más adelante. No se recomienda para el diagnóstico de DM la determinación de la HbA1c, por no estar claros los umbrales para el diagnóstico, ni su significación pronóstica.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, los criterios deben repetirse (cualquiera de ellos) en una segunda ocasión para confirmar el diagnóstico.

Dado que la incidencia de DM tipo 2 en niños y adolescentes se ha incrementado de forma importante en los últimos años, se aconseja ampliar el cribado anterior a esta población cuando presenten factores que aumenten el riesgo para desarrollarla^{7,8}.

Diabetes mellitus tipo 1

Concepto y epidemiología

La DM tipo 1 representa un 10% del total de la diabetes, siendo su prevalencia del 0,5-1% con un pico mayor de incidencia entre los 10-14 años. Esta incidencia tiene una variación geográfica, incrementándose a medida que nos alejamos del ecuador. En España es del 9 a 14,9/100.000 habitantes/año⁹.

La DM tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas que conduce a un déficit absoluto de insulina. Existen dos tipos de DM tipo 1: la más frecuente o de causa autoinmune denominada 1A y la idiopática o tipo 1B. La determinación en suero de anticuerpos (Ac) puede ser útil para establecer el diagnóstico; un resultado positivo es indicativo de diabetes tipo 1A. La diabetes 1B es de baja prevalencia y tiene preferencia por grupos étnicos asiáticos y afroamericanos. No se ha descrito ningún fenómeno autoinmune asociado ni HLA, siendo su mecanismo patogénico desconocido. Su evolución clínica es variable, pudiendo debutar de forma aguda con cetoacidosis y/o coma, y puede remitir incluso de forma completa¹⁰.

La DM tipo 1A tiene lugar en pacientes genéticamente susceptibles, probablemente desencadenada por uno o más agentes medioambientales. En la destrucción de los islotes interviene una infiltración leucocitaria con predominio de linfocitos CD4 y CD8 y algunos macrófagos, inmunoglobulinas y complemento, que va acompañada de un incremento de los elementos vasculares de los tejidos (insulitis).

TABLA 4

Marcadores de la diabetes mellitus tipo 1

Factores genéticos	Aumento de susceptibilidad	Disminución de susceptibilidad
Genes del CMH	DR3,DQB1*0201	DRB1*0403
	DR4,DQB1*0302	DPB1*0402 DQB1*0602
Genes no CMH	PTPN22	
	Preproinsulina	
	CTLA-4	
Autoanticuerpos	GAD	
	IA	
	IA-2	

Los marcadores genéticos están presentes desde el nacimiento y contribuyen al 70-75% de la susceptibilidad. Los marcadores inmunológicos se detectan después del inicio del proceso autoinmune pudiendo estar presentes años antes del diagnóstico de la enfermedad, y los marcadores metabólicos pueden detectarse una vez que el daño a las células β es suficientemente importante, pero antes del inicio de los síntomas¹¹.

Patogenia

Susceptibilidad genética

Diversos polimorfismos de múltiples genes se relacionan con el riesgo de desarrollar DM tipo 1, entre los que se incluyen: HLA-DQ α , HLA-DQ β , HLA-DR, preproinsulina, gen *PTPN22*, *CTLA-4*. Los genes del complejo mayor de la histocompatibilidad (CMH) y otros del genoma influyen en el riesgo de desarrollar diabetes, pero sólo los alelos HLA tienen un gran efecto, seguidos de los polimorfismos genéticos de la insulina y del gen *PTPN22*. Se estima que el 41% de la agregación familiar se debe al CMH¹² (tabla 4).

El riesgo de desarrollar diabetes está incrementado en familiares, alcanzando un 50% en gemelos monocigotos.

Genes del CMH. La mayor susceptibilidad genética para la DM tipo 1 está en la región de clase II del HLA del cromosoma 6p, concretamente en los loci DR y DQ. Esta región contiene genes que codifican moléculas de la clase II del CMH expresadas en la superficie celular de células que presentan antígenos (Ag), como por ejemplo, los macrófagos. Estas moléculas CMH están formadas por cadenas α y β que forman un péptido en el cual se unen los Ag. La unión de los Ag a las moléculas CMH permite que éstos sean presentados a los Ag receptores de las células T, las cuales son las responsables principales del proceso destructivo autoinmune (fig. 1).

La habilidad de estas moléculas para presentar Ag depende en parte de la composición de aminoácidos de sus cadenas α y β . La sustitución de una o dos posiciones críticas puede incrementar o disminuir la unión de Ag relevantes y así modificar la susceptibilidad a la DM tipo 1¹³. Concretamente, más del 90% de los pacientes con DM tipo 1 son portadores del HLA-DR3,DQB1*0201 (también

denominado DR3-DQ2) o HLA-DR4, DQB1*0302 (también denominado DR4-DQ8), frente a un 40% del grupo control con el mismo haplotipo; además, un 30% de los pacientes presentan ambos haplotipos (DR3/4 heterocigotos), lo cual confiere mayor susceptibilidad.

La prevalencia de estos genotipos de alto riesgo es muy elevada en determinadas poblaciones. Por ejemplo, un 8,9% de los adolescentes de Washington presentan el DR4, DQB1*0302/DR3, DQB1*0201 y un 2,4% de la población general de Denver. Aproximadamente el 5% de los niños con este genotipo desarrollará una DM tipo 1^{13,14}.

Además de los subtipos del alelo DR4, como el DRB1*0403 y DPB1*0402, que disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes, incluso en presencia del alelo de alto riesgo DQB1*0302¹⁵, el alelo HLA DQB1*0602 confiere una gran protección frente al desarrollo de la DM tipo 1. Este alelo está presente en un 20% de la población general de los Estados Unidos, pero sólo un 1% de los niños la desarrollarán. No existe ningún alelo que confiera tal protección.

La prevalencia de estos genes varía con la etnia, siendo alta en Escandinavia, y escasa en otros países como en China.

Otros genes. Aunque importante, la susceptibilidad a los genes CMH no es suficiente para inducir la DM tipo 1, sugiriendo una influencia poligénica en la mayoría de los casos. Un componente importante de la susceptibilidad a la DM tipo 1 reside en ciertos genes no CMH que tienen efecto sólo ante la presencia de determinados alelos CMH.

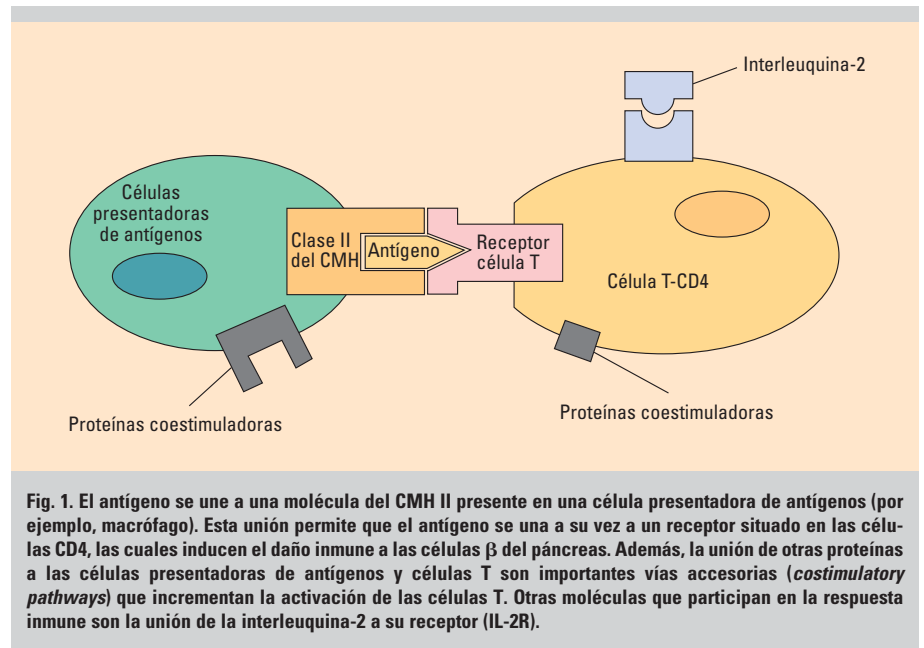
Particularmente, los polimorfismos de un promotor del gen de la insulina y un cambio en un aminoácido de un linfocito específico de la fosfatasa tirosina (denominado *lyp*, *PTPN22*) se asocian con un elevado riesgo de DM tipo 1 en muchas poblaciones¹⁶.

Autoinmunidad

Los Ac anti-isletos (ICA) se detectan en el suero de pacientes con DM tipo 1 de reciente diagnóstico y en sujetos prediabéticos. Engloban diferentes Ac como son: la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), insulina (IA) y proteína tirosín fosfatasa-like (IA-2).

Autoantígenos diana. Un autoantígeno importante frente al cual se detectan Ac es la enzima GAD, que está presente en los islotes, en el sistema nervioso central y en los testículos. Los Ac frente al GAD se encuentran en un 70% de los pacientes con DM tipo 1 en el momento del diagnóstico.

Los Ac anti-IA se detectan habitualmente antes que los anti-GAD.



Otro autoantígeno es la proteína neuroendocrina IA-2. Los Ac frente a IA-2 generalmente aparecen más tarde que los Ac frente a la insulina y frente al GAD, y se asocian mayoritariamente con la expresión de múltiples Ac anti-islotes y la progresión a diabetes.

Papel de la inmunidad celular. Existe cada vez mayor evidencia del papel de la inmunidad celular en la patogénesis de la DM tipo 1. La destrucción de las células β del páncreas es mediada principalmente por las células T¹⁷.

Las células Th1 son un importante mediador de la insulinitis, y la destrucción de las células de los islotes puede enlentecerse mediante la administración de Ac anti-interferón gamma. Inicialmente se pensaba que, a diferencia de las células Th1, las Th2 protegían frente al inicio y la progresión de la DM tipo 1. Sin embargo, las células Th2 son también capaces de inducir destrucción de los islotes, y de esta forma el inicio y la progresión de la DM tipo 1 se relaciona con ambas células: Th1 y Th2.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), producido por los macrófagos y linfocitos T, actúa como un factor favorecedor de la respuesta inmune (apoptosis y necrosis) frente a la célula β. La molécula TRAIL (factor de necrosis tumoral *related apoptosis-inducing ligand*) es una proteína que pertenece a la familia del TNF y ha demostrado desempeñar un papel en la patogenia de la DM tipo 1 como regulador de la respuesta inmune¹⁸.

Asociación con otras enfermedades autoinmunes. La respuesta autoinmune de la DM tipo 1 puede acompañarse de autoAc dirigidos frente a otros organismos:

1. La afectación autoinmune del tiroides afecta a una cuarta parte de los pacientes con DM tipo 1. Se recomienda la determinación anual de TSH para su diagnóstico precoz.
2. Ac anti-adrenales (Ac anti-21 hidroxilasa) e insuficiencia suprarrenal.

3. Enfermedad poliglandular autoinmune, especialmente la tipo 2, en la cual la insuficiencia suprarrenal, la enfermedad tiroidea autoinmune y la insuficiencia gonadal son los otros componentes de la enfermedad.

4. Los autoAc frente a transglutaminasa están presentes en un 10% de los pacientes. La mayoría están asintomáticos, incluso con enfermedad celíaca confirmada.

Factores medioambientales

Factores perinatales. Se han asociado varios factores del embarazo y otros perinatales con un pequeño incremento del riesgo de DM tipo 1, entre ellos la edad de la mujer superior a los 25 años, la preeclampsia, el distrés respiratorio neonatal y la ictericia relacionada con la incompatibilidad al grupo ABO, mientras que son factores protectores un bajo peso y una talla corta al nacer¹⁹.

El papel de los virus. Los virus (rubeola, parotiditis, *Coxsackie*, Epstein-Barr, citomegalovirus) pueden causar DM en modelos animales tanto por lesión directa, infectando y destruyendo las células β , como de forma indirecta, desencadenando un mecanismo de ataque autoinmune contra dichas células.

La importancia de la activación autoinmune es incierta. Se han encontrado Ac IgM específicos frente a *Coxsackie* en el 39% de los niños con diagnóstico reciente de DM tipo 1. Por otro lado, cabe destacar dos hallazgos adicionales: los títulos de Ac frente a *Coxsackie* son significativamente más elevados en embarazadas cuyos hijos desarrollan DM tipo 1 y las infecciones por enterovirus son dos veces más frecuentes en aquellos hermanos que desarrollan diabetes que en los que no.

Estas observaciones sugieren que la exposición a enterovirus (*Coxsackie*), tanto intraútero como en la infancia, puede inducir un daño de la célula β que desencadene una DM clínica. La homología existente entre los GAD humanos y una proteína del virus *Coxsackie* sugiere un posible papel de similitud molecular.

En contraste con lo anterior, existen datos que rechazan el papel de los virus en la patogenia de la DM tipo 1. En un estudio²⁰, las infecciones por *Coxsackie* en niños se asociaron a un incremento transitorio de la producción de Ac frente a GAD, pero no de DM tipo 1. Además, se ha demostrado que el crecimiento de ratones NOD y ratas BB en medios libres de factores virales incrementa la incidencia de DM tipo 1²¹.

Vacunación infantil. La vacunación infantil se ha asociado con el posterior desarrollo de enfermedades crónicas, incluidas la DM tipo 1. Sin embargo, la vacunación de niños genéticamente predispuestos con antígenos virales o bacterianos no parece asociarse a un incremento del riesgo de DM tipo 1.

El papel de la dieta. Diferentes factores dietéticos desempeñan un papel en el desarrollo de la DM tipo 1, en especial la leche de vaca.

La leche de vaca. Se ha propuesto algún componente de albúmina de la leche de vaca, contenido en la mayoría de las leches infantiles. Datos epidemiológicos de Finlandia sugieren que hay un incremento de la DM tipo 1 asociado a la introducción

de estos productos en edades tempranas y con el consumo elevado de leche durante la infancia²². También la exposición a la beta caseína, una proteína específica de la leche de vaca, conlleva la proliferación de células T en el 51% de los pacientes con DM tipo 1. Un estudio epidemiológico realizado en niños de diez países reveló una fuerte correlación entre la incidencia de DM tipo 1 y el consumo de beta caseína²³.

Cereales. En niños con alto riesgo de DM tipo 1, la exposición precoz a los cereales puede afectar al riesgo de desarrollar Ac frente a islotes. Este incremento del riesgo se asocia con la presencia de gluten en los cereales. La precoz introducción del gluten (< 3 meses de edad) incrementa el riesgo de enfermedad celíaca²⁴.

Nitratos. La incidencia de DM tipo 1 se relaciona con la concentración de nitratos en el agua²⁵. Es aproximadamente un 30% mayor en aquellas zonas en que las concentraciones de nitratos superan los 14,8 mg/dl.

Historia natural y formas de comienzo

La DM tipo 1 generalmente progresa a lo largo de meses o años durante los cuales el sujeto está asintomático y euglicémico. Este largo periodo asintomático es el reflejo del gran número de células β funcionantes que deben desaparecer antes de que comience la hiperglucemia. Las fases evolutivas de su desarrollo se expresan en la figura 2 y la tabla 5²⁶.

Fase prediabética o preclínica

Inicialmente no existe alteración del metabolismo hidrocarbonado para, posteriormente, objetivarse una disminución de la secreción precoz de insulina tras la administración intravenosa de glucosa. Conforme progresa el cuadro metabólico asintomático a la aparición de una alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) o de una AGA.

Durante el periodo asintomático de inicio y progresión de la destrucción de la célula β se detectan Ac circulantes. En la mayoría de los pacientes prediabéticos y en el 90% de los dia-

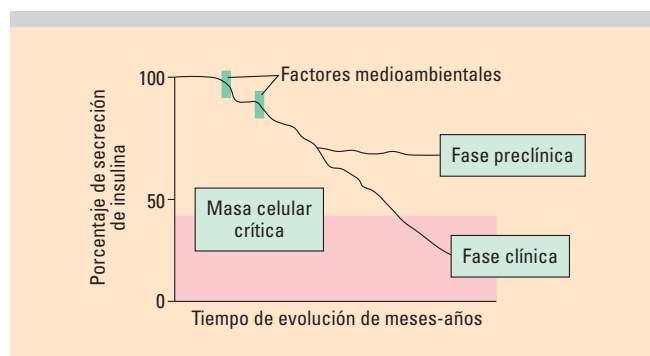


Fig. 2. Los marcadores genéticos están presentes desde el nacimiento, mientras que los inmunológicos aparecen por primera vez en el momento en que se desencadena un evento medioambiental y los metabólicos aparecen cuando se inicia la destrucción de las células β . Sin embargo, la evidencia clínica de la diabetes tipo 1 no ocurre hasta que la pérdida de células β es considerable.

béticos son Ac anti-GAD y/o IA-2. Los Ac anti-IA son los primeros en determinarse en la fase prediabética. La positividad de varios de estos Ac incrementa el riesgo de desarrollo de la enfermedad²⁷.

Esta fase tiene una duración variable (9-13 años), condicionada por la penetrancia o variable susceptibilidad genética, edad (progreso más rápido en menores de 10 años), resistencia de la célula β y capacidad de regeneración, persistencia de factores desencadenantes y grado de alteración de los mecanismos inmunorreguladores.

Fase clínica

El inicio clínico de la DM tipo 1 coincide con la fase final de los procesos de destrucción de las células β iniciados durante el periodo de prediabetes. Comienza cuando existe una pérdida de masa celular β del 80%. Coexiste con una glucemia basal elevada y una disminución concomitante de la secreción de péptido C. En un 50-80% de los casos persiste la positividad de los ICA.

Fase de remisión

Una vez diagnosticada y tratada de forma adecuada, la DM tipo 1 puede experimentar una mejoría con desaparición de las manifestaciones clínicas, descenso de las cifras de glucosa, mejoría de la función secretora de la célula β y disminución de la necesidad de administración de insulina. Esta remisión puede ser parcial o total. Se denomina periodo de “luna de miel” y su duración oscila entre meses y años, siendo los principales factores la mayor edad del paciente, menor gravedad inicial del proceso, menor positividad de ICA e insulinoterapia inicial más estricta.

Diabetes establecida

La función de la célula β va declinando paulatinamente una vez finalizada la fase de remisión. En esta fase el paciente presenta sintomatología evidente, depende de tratamiento insulínico y los niveles glucémicos y el grado de control metabólico (HbA1c) dependen del tratamiento instaurado.

Con el tiempo y en relación con el grado de control glucémico, aparecerán las complicaciones metabólicas agudas (cetoacidosis e hipoglucemia) y crónicas como la microangiopatía y macroangiopatía.

Manifestaciones clínicas

El inicio clínico de la diabetes puede presentarse de diversas formas (tabla 6).

Forma clásica de inicio

La hiperglucemia sin cetosis es la forma más frecuente de presentación de la DM en la infancia. Los síntomas causados

TABLA 5
Fases evolutivas de la diabetes mellitus tipo 1

Fases	Prediabetes	Comienzo clínico	Remisión	Diabetes establecida
Autoanticuerpos	85-100 %	85-100 %	40-60 %	20-40 %
Disminución de la secreción de insulina	+	++	+	++ ó +++
Incremento glucemia	Normal o TTOG alterada o AGA	++	Normal ó +	+ ó +++
Clínica	Ausente	Síntomas agudos	Ausente o escasa	Complicaciones agudas y/o crónicas
Tratamiento insulínico	No	Sí	Disminución parcial o total de dosis	Sí

AGA: alteración de la glucosa en ayunas; TTOG: test de sobrecarga oral de glucosa.

TABLA 6
Formas de presentación de la diabetes mellitus tipo 1

Diagnóstico bioquímico casual de hiperglucemia
Forma clínica aguda (meses):
<i>Signos y síntomas por déficit insulínico:</i>
Astenia
Pérdida de peso
Disminución de masa muscular
Aumento de apetito
<i>Signos y síntomas por diuresis osmótica:</i>
Poliuria, nicturia
Polidipsia
Visión borrosa
Somnolencia, deshidratación
Cetoacidosis diabética
Forma clínica crónica (años): diabetes tipo LADA

LADA: *latent autoimmune diabetes of adult.*

por la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso con polifagia y somnolencia.

La poliuria aparece cuando la glucemia supera los 180 mg/dl y se manifiesta como nicturia, incontinencia urinaria en niños que previamente eran continentes, e incremento de la frecuencia en la micción y/o micción más abundante.

La polidipsia es debida al incremento de la osmolaridad sérica por la hiperglucemia y la hipovolemia.

Cetoacidosis diabética

La DM puede debutar como cetoacidosis diabética (CA), cuyos síntomas son similares pero más severos que los anteriores. El debut en forma de CA varía de un 15 a un 67%, siendo más frecuente en menores de 6 años o con bajo nivel socioeconómico.

Forma silente

Es la forma de presentación menos frecuente. Ocurre en niños que tienen algún familiar con DM tipo 1. El diagnóstico suele hacerse con un alto índice de sospecha, basándose en la presencia de glucemias elevadas y no sólo en la determinación de autoAc.

Por otro lado, frente a la diabetes de evolución clásica está la diabetes tipo LADA (*latent autoimmune diabetes of adult*), que tras un curso más prolongado y silente (clínicamente similar a la DM tipo 2) se pondrá de manifiesto en la época adulta.

Diabetes mellitus tipo 2

La DM tipo 2 es un síndrome metabólico crónico, cuya prevalencia se ha incrementado espectacularmente durante los últimos veinte años. La incidencia anual se calcula en 1,2-4,1 casos/1.000 personas. Se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la acción de la insulina a nivel tisular (hígado, músculo y tejido graso) y defecto o insuficiente capacidad secretora de insulina por la célula β pancreática, predominando uno u otro según los casos. Se piensa que tiene una base genética y que una serie de situaciones ambientales como el consumo excesivo de calorías y el sedentarismo, que llevan a la obesidad, precipitan el inicio de la enfermedad.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DM tipo 2 es multifactorial, interviniendo factores genéticos y ambientales. Desde el punto de vista fisiopatológico presenta tres alteraciones más o menos constantes: resistencia a la insulina (RI) a nivel periférico, secreción alterada de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa y producción aumentada de glucosa endógena por el hígado. En las formas poligénicas de la enfermedad, que son las más frecuentes, estos factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interactúan entre sí, aunque no se conoce de qué manera. La alteración de la adaptación de las células β a la situación de RI en determinadas situaciones, en pacientes con predisposición genética para padecerla, precipitaría la enfermedad.

Resistencia a la insulina e historia natural de la enfermedad

La definición clínica de RI no está aún bien establecida. Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana, a concentraciones que son eficaces en los sujetos no diabéticos. Los niveles elevados de insulina facilitan una serie de situaciones que incrementan el riesgo vascular. Es un hecho constante en la DM tipo 2, puede existir durante años antes del inicio de la enfermedad y predice el inicio de la diabetes²⁸.

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada a cualquier nivel del receptor de insulina²⁹, siendo a nivel posreceptor la más frecuente y la que explicaría la mayor parte de las alteraciones que forman este síndrome. Puede producir alteraciones en distintos niveles de la cascada de fosforilación: defecto en la señaliza-

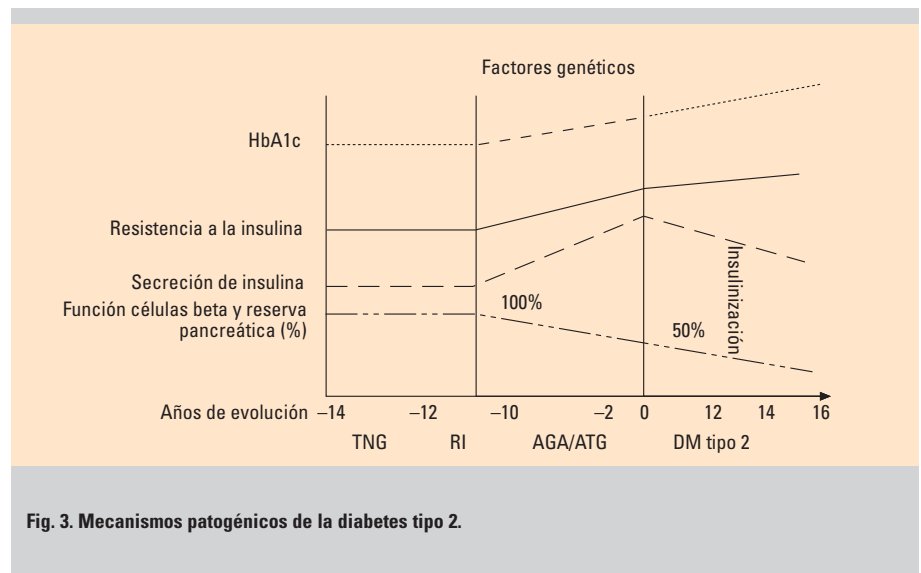


Fig. 3. Mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2.

ción de la cinasa de PI-3-K, que reduce la transposición de GLUT4 a la membrana plasmática, antagonismo a la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo como leptina, adiponectina, resistina y TNF- α , antagonismo por sustratos circulantes: ácidos grasos libres (AGL) o de ácidos grasos no esterificados (AGNE), aumento del estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial y alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucólisis)³⁰.

La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora), que estimulando la utilización periférica de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática mantendría la euglucemia. A lo largo del tiempo este mecanismo fracasa. La función de las células β se deteriora progresivamente, por mecanismo aún desconocido, aunque se piensa que puede intervenir el depósito de material amiloide, secretado por la célula β , los AGL y la propia acción de las alteraciones metabólicas, mientras que la sensibilidad a la insulina permanece estable, apareciendo de manera gradual diferentes estados de hiperglucemia a pesar del hiperinsulinismo compensador.

La progresión desde la tolerancia normal a la glucosa (TNG) hasta la DM franca, pasando previamente por los estados de AGA y ATG, es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula β ^{31,32} (fig. 3). Las causas de la reducción de la masa de células β no son bien conocidas. Se piensa que en el desequilibrio entre apoptosis y regeneración de la célula β pueden intervenir factores genéticos y ambientales.

Asimismo, es de destacar, en las fases precoces de la enfermedad, una alteración cualitativa en su secreción, como es la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina, un exceso en los niveles de proinsulina y una alteración de la respuesta a la insulina ante diferentes estímulos. Un hecho interesante es que en el momento del diagnóstico de la DM tipo 2 se ha perdido hasta un 50% de la función de dichas células.

La hiperglucemia por sí misma y la elevación de los AGL, que a menudo acompañan a la RI (la acumulación de

AGL inhibe la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina), contribuyen al deterioro de la función de las células β tras la aparición de la enfermedad, incluso en sus primeras etapas. Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debiera utilizarse el término “glucolipotoxicidad” para describir los efectos nocivos de los lípidos en la función de las células β. Esto justificaría, en parte, la historia natural de la DM tipo 2³³.

Los estados de prediabetes ejercen una acción deletérea durante este tiempo sobre diferentes órganos por acción de la glucotoxicidad³⁴, lo que justifica la presencia de lesiones vasculares en un porcentaje elevado de pacientes de reciente diagnóstico.

La RI es fundamental para que se desarrolle la DM tipo 2, pero sin el fracaso de la secreción de insulina por las células β no habrá diabetes establecida.

Se asocia a otros factores de riesgo vascular, como obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia, alteraciones de la coagulación y de la inflamación, causa de aterosclerosis precoz y graves complicaciones vasculares (tabla 7). La asociación de varias de ellas se denomina “síndrome metabólico”.

Factores genéticos

Aunque todavía no se han identificado los genes principales para esta enfermedad, hay gran evidencia a favor de una fuerte predisposición genética, como la concordancia para padecerla en gemelos monocigotos (80-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más en familiares de primer grado)³⁵, así como las diferencias entre grupos étnicos.

El estudio genético resulta complicado por no seguir un patrón mendeliano definido. Se está rastreando toda la amplitud del genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM tipo 2. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única y muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo muy parecido.

La identificación de genes asociados con el desarrollo de la DM es difícil. Los defectos genéticos enmarcados en la DM tipo 2 y en la RI no son en un gen, sino que existe un cierto polimorfismo y muchos genes pueden estar involucrados: glucoquinasa³⁶, GLUT-1, GLUT-4, hexoquinasa II, fosfofructoquinasa, glucógeno-sintetasa, calpaína 10³⁷ del receptor de insulina³⁸. Estos genes codifican proteínas implicadas en las señales posreceptor y para enzimas clave del metabolismo intermediario³⁹. Los genes más conocidos y potencialmente marcadores se exponen en la tabla 8.

Recientemente se ha visto que es probable que un nuevo miembro de la gran familia de las citoquinas TNF-α, denominado TRAIL, puede desempeñar un papel patogénico importante en la RI y en particular en la lesión vascular que ocurre a lo largo de la historia natural de la enfermedad, por actuar no solo en la apoptosis y regulación inmune, sino también en la biología vascular. Restaurar la expresión/respuesta TRAIL podría, hipotéticamente, mejorar la función vascular en diabetes avanzada¹⁸.

Varias evidencias sugieren, además, que el estrés del retículo endoplásmico (RE) puede intervenir sobre la muerte

TABLA 7

Alteraciones asociadas a la resistencia a la insulina

AGA, ITG
Dislipemia: aumento de triglicéridos y LDL, disminución de HDL
Disfunción endotelial: disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio, aumento de la adhesión de células mononucleares...
Factores procoagulantes: incremento del fibrinógeno y PAI-1
Cambios hemodinámicos: aumento de la actividad del SRA y retención renal de sodio
Marcadores de inflamación: incremento de PCR, leucocitosis...
Alteración del metabolismo del ácido úrico: hiperuricemia
Trastornos del sueño
AGA: alteración de la glucosa en ayunas; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ITG: alteración de la tolerancia a la glucosa; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCR: proteína C reactiva; SRA: sistema renina angiotensina aldosterona.

TABLA 8

Algunos de los genes conocidos, potencialmente marcadores de diabetes mellitus tipo 2

Metabolismo de la glucosa	Acción insulina	Sensibilidad/RI	Obesidad
GLUT-1	Shc	PPAR-γ	Leptina
GLUT-4	IRS-1-4	PC-1	Resistina
Hexoquinasa II	Fosfatidilinositol		Adiponectina
Fosfofructoquinasa	3 Quinasa (α, β)		TNF-α
Glucogenosintetasa	Proteinquinasa α β		Neuropéptido Y
Glucogenina			Calpaína 10

TABLA 9

Formas monogénicas de diabetes

Asociadas con resistencia a la insulina: Mutaciones en el receptor del gen de insulina Resistencia a la insulina tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes lipotrófica
Mutaciones en el gen PPAR-γ
Asociadas a un defecto en la secreción de insulina Mutaciones en los genes de la insulina o proinsulina Mutaciones de los genes mitocondriales Diabetes MODY

MODY: maturity onset diabetes of the young.

de la célula β y sobre la RI. En las células grasas el RE mide la cantidad de nutrientes (proteínas y lípidos) que entran a la célula. Si una célula grasa recibe demasiado alimento, el RE se sobrecarga y acciona un proceso llamado “respuesta revelada de la proteína” (UPR). Este proceso es una de las muchas respuestas celulares que activan las proteínas que aumentan la inflamación, causan RI y pueden incluso dar lugar a la muerte de la célula. La UPR tendría una función, sobre estas células, contraria en las situaciones fisiológicas (regulador beneficioso) y en las situaciones de estrés crónico (disfunción de las células β y apoptosis)⁴⁰.

Las formas monogénicas de DM tipo 2 (tabla 9), con herencia que sigue un patrón mendeliano como la DM tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) y la diabetes mitocondrial entre otras, son poco frecuentes, están ligadas a defectos genéticos de la célula β y cursan con profundos defectos en la secreción de insulina.

El patrón MODY lo presentan el 1-3% de los casos de DM. Comienzan, por lo general, antes de los 30 años, con frecuencia en la infancia o en la adolescencia. La mayoría de las proteínas asociadas con MODY son factores de transcripción y sólo el MODY 2 está ligado a un defecto en el gen de la glucoquinasa, una enzima clave de regulación de las células β en el cromosoma 7p15^{41,42} y a la región del gen de la adenosina desaminasa en el cromosoma 20⁴³. Se han descrito otras cinco formas diferentes de MODY, menos frecuentes que la anterior, debidas a mutaciones en factores nucleares del hepatocito HNF1 α (12q24) (MODY 3), HNF4 α (20q12-q13) (MODY 1), factor promotor de la insulina IPF1/PDX1 (13q12) (MODY 4), HNF1 β (17q12-q21) (MODY 5) y neuroD₁/BETA₂ (2q32) (MODY 6)⁴⁴⁻⁴⁶. Es probable que estos genes no expliquen todos los casos de diabetes autosómica dominante (tabla 10). Hay notables diferencias en el cuadro clínico de MODY asociados con glucoquinasa y MODY asociados con factores de transcripción, tanto en su presentación, como en la evolución e intensidad de la hiperglucemia, aunque todos ellos cursan con diabetes sin tendencia a cetosis.

Tres formas monogénicas de DM tipo 2 caracterizadas por una gran RI son consecuencia de mutaciones en el PPAR- γ , ATK2 y los receptores de los genes para la insulina. Los pacientes con DM tipo 2 monogénica, en particular con MODY, a veces desarrollan fenotipos extrapancreáticos, por ejemplo, anomalías en los lípidos o una variedad de enfermedad renal quística⁴⁷.

Factores ambientales

Varios factores ambientales influyen en su patogenia:

Obesidad. Se asocia a la mayor parte de DM tipo 2, y el riesgo de padecerla aumenta en relación con el grado de obesidad y con la distribución de la grasa (obesidad central) por la relación que tiene con la RI. En su patogenia se involucran una serie de factores como los AGL, la leptina (regula la ingesta alimentaria y la RI a nivel muscular), la adiponectina (reduce la RI a través de la oxidación de los AGL), la resistencia (se opone a la acción de la insulina), etc.

Edad. La prevalencia de la DM tipo 2 aumenta significativamente con la edad, alcanzando el 10-15% en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 80 años, y está en relación con la disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina.

Cambios alimentarios. En relación con hábitos dietéticos inadecuados como el incremento de un gran número de calorías y el consumo de colesterol, de grasas saturadas⁴⁸ y alimentos con elevado índice glucémico.

Actividad física. Puede mejorar la RI⁴⁹ a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo por incrementar las concentraciones de GLUT-4. Reduce el riesgo para desarrollar DM tipo 2, mejora el metabolismo lipídico y ayuda a perder y mantener el peso. Además, la inactividad física favorece el desarrollo de obesidad íntimamente ligada a la DM tipo 2.

TABLA 10

Diabetes tipo MODY

Gen que codifica la glucoquinasa	MODY 2
Genes que codifican los factores de transcripción	
HNF4 α	MODY 1
HNF1 α	MODY 3
IPF1	MODY 4
HNF1 β	MODY 5
NeuroD ₁ / β ₂	MODY 6
Sin mutaciones en genes conocidos	MODY X

MODY: maturity onset diabetes of the young.

TABLA 11

Recomendaciones para el cribado de prediabetes y diabetes mellitus

1. En todos aquellos individuos con una edad >45 años, particularmente con un IMC de 25 kg/m². Si el resultado de la glucemia en ayunas es normal debe repetirse con intervalos de 3 años
 2. El cribado deberá realizarse a edades inferiores o con más frecuencia (anual) en los siguientes sujetos:
 - Obesos (IMC \geq 25 kg/m² o peso \geq 120% del peso ideal)
 - Familiares de primer grado de sujetos con diabetes o perteneciente a una población étnica de alto riesgo
 - Con historia clínica de diabetes gestacional o macrosomía fetal
 - Mujeres que padezcan síndrome de ovario poliquístico
 - Con historia clínica de hipertensión arterial
 - Con valores de c-HDL \leq 35 mg/dl y/o triglicéridos \geq 250 mg/dl
 - Con alteraciones previas de la homeostasis de la glucosa en forma de AGA o ATG
- AGA: alteración de la glucosa en ayunas; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal.
Fuente: citas 53 y 54.

Siete grandes estudios han confirmado que la modificación del estilo de vida, en pacientes de alto riesgo para la DM, es eficaz para impedir o retrasar la evolución de estados prediabéticos a DM tipo 2 y otros 4 estudios ponen de manifiesto que diversos medicamentos (metformina, acarbosa, orlistad, ramipril y rosiglitazona) pueden frenar la evolución a DM e incluso reducir el riesgo de desarrollarla^{50,51}.

Manifestaciones clínicas y formas de comienzo

La DM tipo 2 puede presentarse en la clínica de varias formas:

Forma asintomática

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con DM tipo 2 no están diagnosticados y sólo se diagnostican cuando se manifiesta alguna complicación, generalmente de tipo vascular. En ocasiones el diagnóstico se hace casualmente, en una revisión general, en campañas de despistaje o en estudios por otros procesos. En su documento de 1997⁵², la ADA establece la recomendación de efectuar el cribado de prediabetes y DM en sujetos asintomáticos y sin diagnóstico previo de alteraciones de la glucosa en dos supuestos, y lo actualiza en el 2007, como se expone en la tabla 11⁵³. Para ello aconseja la valoración de la glucemia plasmática basal. La realización de una TTOG sólo se considerará en protocolos específicos de estudio o en el cribado de sujetos con especial riesgo de desarrollar DM.

TABLA 12

Recomendaciones para el cribado de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes

IMC >percentil 85 para la edad y el sexo, peso para la talla >percentil 85, o peso > 120% del ideal para la talla

Más uno de los siguientes factores de riesgo:

Historia familiar de DM tipo 2 en familiares de primer grado

Raza/etnia (nativo americano, africano americano, latino, islas del Pacífico)

Signos de RI o condiciones asociadas con RI (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipidemia, o síndrome de ovario poliquístico)

Historia materna de diabetes gestacional

Debe iniciarse a los 10 años de edad o alrededor de la pubertad

Frecuencia cada 2 años

Preferible el test de glucosa en ayunas

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a la insulina.
Fuente: cita 54.

Dado que la incidencia de DM tipo 2 en niños y adolescentes se ha incrementado de forma importante en los últimos años, se aconseja ampliar el cribado anterior a esta población cuando presenten factores que incrementen el riesgo para desarrollarla⁵⁴ (tabla 12).

Con síntomas metabólicos clásicos

Más típica de la DM tipo 1. Muchas veces los síntomas metabólicos están ausentes en la DM tipo 2 y si los presentan suelen ser menores, por lo que, generalmente, el paciente no es consciente de ellos. Se han expuesto anteriormente en la clínica de la DM tipo 1.

Con síntomas no metabólicos

En forma de infecciones de repetición, fundamentalmente genitourinarias o del aparato respiratorio, peridentarias; lesiones cutáneas como micosis, dermatopatía diabética; complicaciones microvasculares a nivel renal, retinianas o nerviosas o macrovasculares en forma de claudicación intermitente, vasculopatía periférica o cerebral, etc. Generalmente, son diagnosticadas por el médico al realizar la exploración del paciente por otro motivo o se presentan de forma aguda.

Con complicaciones agudas

Las complicaciones agudas de la DM son la CA, la acidosis láctica y el coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico. Éste es el más frecuente en la DM tipo 2. Se presenta en pacientes de edad avanzada, con deshidratación severa, glucemia > 600 mg/dl, hipernatremia, osmolaridad plasmática efectiva > 320 mOsm/l y ausencia de cetosis. Debe sospecharse en ancianos con DM tipo 2 y alteración de la conciencia que ingieran poco líquido y que estén sometidos a terapias deplectivas.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ● **UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors.** *Diabetes Res.* 1990;13(1): 1-11.
2. Organización Mundial de la Salud. *The World Health Report: life in the 21st century, a vision for all.* Geneva: OMS; 1998.
3. Organización Mundial de la Salud. *The World Health Report: Conquering suffering, enriching humanity.* Geneva: OMS; 1997.
4. ●● **American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:S55-60.
5. ●● **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care.* 2003;26:S5-20.
6. ●● **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.
7. ●● **American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008.** *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:12-54.
8. American Diabetes Association: *Type 2 diabetes in children and adolescents.* Consensus Statement. *Diabetes Care.* 2000;23:381-9.
9. Serrano M, Godoy A, Martínez T. *Migrant population and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literatura with a focus on Spanish-heritage countries in Latin America.* *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:113-32.
10. ● **Corbatin A, Cuervo R, Serrano M. Diabetes mellitus. Concepto, clasificación y mecanismos etiopatogénicos.** *Medicine.* 2004;9 (16):963-70.
11. ● **Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY.** *Endocrinol Nutr.* 2004;51 Supl 2:31-7.
12. ● **Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes.** *Nat Genet.* 2007;39(7):857-64.
13. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. *High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest: first report from the Washington States Diabetes Prediction Study.* *Diabetes.* 1994;43:87-94.
14. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al; *Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes.* *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY).* *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3896-902.
15. ● **Baschal EE, Aly TA, Babu SR, Fernando MS, Yu L, Miao D, et al. HLA-DPB1*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302 DAISY population.** *Diabetes.* 2007;56(9):2405-9.
16. ● **Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYPP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus.** *Diabetes.* 2007;56(9):2405-9.
17. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, Scherbaum WA, Kolb H, Noordzij JG, et al. *Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency.* *N Engl J Med.* 2001;345:1036-40.
18. ● **Vaccarezza M, Delbello G, Zauli G. A role of the TRAIL-TRAIL receptor system in the pathogenesis of diabetes.** *Acta Biomed.* 2007;78 Suppl 1:262-7.
19. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. *Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group.* *Diabetes Care.* 1999;22:1698-702.
20. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, Casali F, Concia E, Vento S. *Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes.* *Diabetes Care.* 2000;23(7):1021-2.
21. Like AA, Guberski DL, Butler L. *Influence of environmental viral agents of frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/Wor rats.* *Diabetes.* 1991;40:259-62.
22. VVirtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, et al. *Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group.* *Diabetologia.* 1994;37(4):381-7.
23. Elliott RB, Harris DP, Hill JP, et al. *Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption.* *Diabetologia.* 1999;42:292-6.
24. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease.* *JAMA.* 2005;293:2343-51.
25. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. *Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis.* *Diabetologia.* 1997;40(5):550-6.
26. ● **Pallardo F. Diabetes mellitus tipo 1. Historia natural y manifestaciones clínicas.** *Medicine.* 2004;16:971-80.
27. ● **Alba A, Verdaguer J, Vives-Pi M. Diabetes mellitus tipo 1: autoinmunidad frente a la célula beta.** *Endocrinol Nutr.* 2004;51(3): 121-5.
28. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. *Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians.* *N Engl J Med.* 1988;318(19):1217-25.

29. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 11:2676-81.
30. Artola Menéndez S, González Sarmiento E, Sánchez-Ledesma M, Sánchez Rodríguez A. Fisiopatología y patogenia del síndrome metabólico. Documento de consenso sobre el síndrome metabólico de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Med Clin Monogr (Bare)*. 2006;7(4):13-22.
31. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 6a:2S-8S.
32. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94.
33. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351-66.
34. ●● American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 Suppl 1:S4-S36.
35. ●● Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeflén TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
36. ●● Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a new subtype of non-insulin-dependent (type 2) diabetes. *N Engl J Med*. 1993;328:697-702.
37. ● Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia insulínica y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. *Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología*. *Cardiovascular RBK Factores*. 2003;12(2):89-95.
38. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Quon MJ, Sierra ML, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev*. 1992;13:566-95.
39. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2000;43:821-35.
40. ●● Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role of endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(1):42-61.
41. ● Velho G, Froguel P, Clement K, Pueyo ME, Rakotoambinina B, Zouali H, et al. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet*. 1992;340:444-8.
42. Bennet PH, Bogardus C, Zimmet P, Tuomilehto J. The epidemiology of non-insulin dependent diabetes-non obese and obese. En: Alberti KGMM, DeFronzo R, Keen H, Zimmet P, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. London: Wiley; 1992. p. 147-76.
43. ●● Bell GI, Xiang KS, Newman MV, Wu S-H, Wright LG, Fajans SS, et al. Gene for noninsulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:1484-8.
44. ●● Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996; 384(6608):455-8.
45. ●● Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996; 384(6608):458-60.
46. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes*. 1997;46(4):720-5.
47. Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;68 Suppl 1:S10-21.
48. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the Association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism*. 2001;50:1186-92.
49. ●● Salmeron J, Hu FB, Manson JE. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1019-27.
50. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(18):3147-58.
51. ●● Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia*. 2007;50(6):1116-26.
52. ●● 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.
53. ●● Standards of Medical Care in Diabetes-2007. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:S4-S41.
54. ●● American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.

Páginas web

www.diabetes.org/homepage.jsp
www.idf.org.communications@idf.org