

## Paciente de 40 años con diabetes y obesidad: ¿qué tipo de diabetes tiene?

Eva Aguilera Hurtado

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona*

Se trata de una paciente de 40 años remitida por su médico de familia para el control de su diabetes.

La paciente no refería antecedentes familiares de diabetes ni patología tiroidea.

Era fumadora de un paquete al día, sin hábito enólico ni alergias medicamentosas conocidas. La paciente trabajaba de administrativa (turno intensivo de mañana de 08:00 a 14:00 horas) y no realizaba ningún tipo de actividad física de forma habitual.

A la paciente se le había diagnosticado en su primera y única gestación a los 34 años una diabetes gestacional. Siguió tratamiento dietético, con un buen control y sin precisar tratamiento con insulina. Al año del parto se le practicó una sobrecarga oral de glucosa que evidenció una intolerancia a la glucosa (glucemia a los 120 minutos de 175 mg/dl; la glucemia basal fue de 100 mg/dl). Se aconsejaron medidas dietéticas, pero a los dos años del parto, al observar una glucemia alterada en ayunas (108 mg/dl) y una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 6,1 % y presentar una obesidad de grado I asociada, se decidió iniciar tratamiento con metformina. Al cabo de un año de seguir tratamiento con metformina con dosis de 1700 mg/día, se objetivó una HbA<sub>1c</sub> del 7,6 %, por lo que se añadió vildagliptina (100 mg/día). Dada la persistencia del mal control al cabo de seis meses (HbA<sub>1c</sub> del 8 %), se decidió insulinar con una dosis de glargina y mantener los antidiabéticos orales. Además de la diabetes, la paciente presentaba antecedentes de hipotiroidismo primario diagnosticado tres años atrás, bien controlado bajo tratamiento sustitutivo con levotiroxina, así como un síndrome depresivo de larga evolución controlado por Psiquiatría y una obesidad de grado I de larga evolución.

Nos remiten a la paciente para valoración a la consulta de Endocrinología.

En la exploración física se observó una talla de 169 cm y un peso de 91 kg (índice de masa corporal: 32 kg/m<sup>2</sup>). La tensión arterial era de 114/78 mmHg, el perímetro de cintura

de 107 cm y el de cadera de 110 cm. La glucemia capilar dos horas posprandial en la consulta era de 208 mg/dl. La exploración por aparatos estaba dentro de la normalidad. La paciente no presentaba un bocio asociado.

La última determinación analítica realizada un mes atrás mostró los siguientes resultados: glucemia, 169 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> del 7,7 %; creatinina, 0,75 mg/dl; colesterol total, 149 mg/dl (ligado a lipoproteínas de alta densidad [HDL]: 50 mg/dl; ligado a lipoproteínas de baja densidad [LDL]: 79 mg/dl); triglicéridos, 98 mg/dl; cociente albúmina/creatinina, 7,5 mg/g; hormona estimulante de la tiroides, 0,58  $\mu$ UI/ml, y tiroxina libre, 1,52 ng/dl.

El tratamiento en el momento de la primera visita en la consulta de Endocrinología era el siguiente: insulina glargina, 0-0-0-20; vildagliptina/metformina, 50/1000 mg 1-0-1; levotiroxina, 150  $\mu$ g/día, y escitalopram, 10 mg/día.

La paciente realizaba de dos a tres autoanálisis de glucemia capilar a la semana, generalmente en ayunas, y presentaba cifras de glucemia capilar alrededor de 150-160 mg/dl. No practicaba autoanálisis previo a las otras ingestas ni posprandiales. No refería tampoco clínica sugestiva de hipoglucemias.

Respecto al interrogatorio dietético, la paciente explicaba seguir la dieta pautada de 1800 kcal, aunque comentaba que en ocasiones picaba entre horas.

Se aconsejó a la paciente aumentar la dosis de glargina a 24 unidades y realizar autoanálisis pre y posprandiales. Se citó a la paciente con la enfermera educadora en diabetes para revisar perfiles y dieta en el período de un mes. Se decidió solicitar una analítica de control y una visita con Endocrinología en un período de tres meses. Dado que se trataba de una paciente joven en la que (aparte de la obesidad asociada) el control metabólico no era óptimo bajo tratamiento con antidiabéticos orales e insulina basal, se decidió solicitar la determinación de antipancreáticos (contra la de-carboxilasa del ácido glutámico [GAD] y contra la tirosinofosfatasa-IA-2) y péptido C basal para descartar una diabetes autoinmune.

La paciente acudió al cabo de un mes a la consulta de Educación Diabetológica y, al objetivarse glucemias basales todavía algo elevadas (120-130 mg/dl), se decidió aumentar nuevamente la insulina glargina 2 unidades más hasta 26. También se constató una tendencia a presentar glucemias posprandiales elevadas (160-200 mg/dl).

La paciente acudió a la consulta de Endocrinología dos meses después y se revisó el resultado de la analítica practicada, que mostró los siguientes resultados: hemograma normal; glucemia, 111 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> del 8 %; creatinina, 0,63 mg/dl; perfil hepático dentro de la normalidad; colesterol total, 123 mg/dl (HDL: 44 mg/dl; LDL: 61 mg/dl); triglicéridos, 92 mg/dl; anticuerpos anti-GAD, 105 UI/ml (0-5); anti-IA-2 > 350 UI/ml (0-7,5), y péptido C basal, 1,5 ng/ml (1,1-4,4).

La paciente refería también empeoramiento de los perfiles de glucemia en los tres últimos meses coincidiendo con un síndrome diarreico con productos patológicos. La paciente había sido valorada por Digestivo. Se le diagnosticó una colitis ulcerosa.

Se le comentó a la paciente la necesidad de iniciar tratamiento intensivo con insulina en pauta bolo-basal y suspender los antidiabéticos orales dado el mal control metabólico y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

### CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES

Según la American Diabetes Association<sup>1</sup>, la diabetes se puede clasificar en:

- DM1.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- Diabetes gestacional.
- Otros tipos específicos:
  - Defectos genéticos en la célula  $\beta$  (tipo *maturity onset diabetes of the youth* [MODY] y diabetes mitocondrial).
  - Defectos genéticos en la acción de la insulina.
  - Enfermedades del páncreas exocrino.
  - Endocrinopatías.
  - Secundarias a fármacos.
  - Infecciones.
  - Formas raras de diabetes inmunomediada.
  - Síndromes genéticos asociados a diabetes.

### CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la clasificación actual, la DM1 se divide en dos subcategorías<sup>1</sup>.

#### Diabetes mellitus tipo 1A o autoinmune

Se origina por una destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  pancreáticas en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Presenta marcadores de autoinmunidad pancreática. La destrucción de células productoras de insulina es variable dependiendo de los individuos. Suele ser más rápida en niños y adolescentes y más lenta en adultos. Los pacientes pueden presentar una cetoacidosis o cetosis como primera manifestación al comienzo de la enfermedad. Sin embargo, otros pacientes, especialmente adultos, pueden mantener una función  $\beta$ -pancreática residual suficiente para prevenir la cetoacidosis durante bastante años. Suele manifestarse de forma más frecuente en la infancia y en la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad, incluso en la octava y novena décadas de la vida.

#### Diabetes mellitus tipo 1B o idiopática

Su etiología es desconocida. No existe evidencia de autoinmunidad y no se asocia a haplotipos HLA de predisposición a la diabetes. La mayoría de pacientes son de origen afroamericano, asiático, nativo americano o hispano americano, y pueden presentar insulinopenia fluctuante<sup>2-4</sup>. Existen escasas descripciones en población caucásica<sup>5</sup>. Hay autores que consideran que esta categoría de diabetes correspondería más a un subtipo de DM2 con tendencia a la cetosis<sup>6</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS JÓVENES

En la actualidad existe un aumento marcado de la incidencia de la DM2 tanto en población infantil como en adultos jóvenes<sup>7,8</sup>. Este aumento de incidencia se ha asociado al incremento de las tasas de obesidad y de inmigración en este subgrupo de población. La mayoría de estos inmigrantes proceden de áreas como Latinoamérica, África subsahariana o Asia (China e Indostán). En estas poblaciones se ha descrito una mayor prevalencia de formas atípicas de diabetes o diabetes con tendencia a la cetosis<sup>2-4</sup>.

En ocasiones puede resultar difícil establecer un diagnóstico preciso etiológico de la diabetes, sobre todo en adultos jóvenes, en especial si se asocia a sobrepeso u obesidad o si el inicio de la diabetes se produce con cetosis o hiperglucemia marcada, lo que obliga a iniciar la insulinización de forma inmediata<sup>9</sup>.

En el diagnóstico etiológico nos pueden ayudar diferentes características clínicas:

- Índice de masa corporal: la existencia de sobrepeso u obesidad asociada orientan más hacia el diagnóstico

de DM2. Sin embargo, cada vez es más frecuente hallar en la práctica clínica habitual pacientes con DM1 con sobrepeso u obesidad<sup>10</sup>.

- Asociación a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión o dislipemia, tradicionalmente más comunes en la DM2, aunque también se pueden observar en pacientes con DM1<sup>9</sup>.
- Signos de resistencia a la insulina, como la acantosis nigricans o el síndrome del ovario poliquístico, más frecuentemente asociados a la DM2<sup>9</sup>.
- Una historia familiar marcada de DM2 (más habitual en pacientes con DM2)<sup>9</sup> o de otras enfermedades autoinmunes (más común en pacientes con DM1)<sup>11</sup>.
- Pertenencia a determinados grupos étnicos con mayor riesgo de DM2<sup>12</sup>.
- La pérdida espontánea de peso y la presencia de cetosis al comienzo son más típicas de los pacientes con DM1, aunque en ocasiones podemos hallar a pacientes con estas características y a los que, posteriormente, se les cataloga como pacientes con DM2 con tendencia a la cetosis<sup>6</sup>.
- La rápida normalización de los perfiles glucémicos después de un comienzo en cetosis o hiperglucemia,

precisando solamente una insulinización temporal, y el hecho de conseguir un buen control posterior solo con antidiabéticos orales pueden orientar más hacia el diagnóstico de DM2<sup>6</sup>.

En resumen, en la actualidad, catalogar el tipo de diabetes (en especial en adultos jóvenes) puede resultar en ocasiones difícil de conseguir. El hecho de presentar un sobrepeso u obesidad no implica un diagnóstico seguro de DM2, ni excluye el diagnóstico de DM1, como en el caso clínico anteriormente presentado. Por otra parte, la presencia de un cuadro de hiperglucemia marcada al inicio o cetosis no indica necesariamente que el paciente presente una DM1, ya que algunos de estos pacientes pueden seguir después un control adecuado con antidiabéticos orales tras un período de insulinización transitoria. Tampoco el hecho de diagnosticar una diabetes en las últimas décadas de la vida, en especial si el paciente está en normopeso, excluye de forma automática el diagnóstico de una DM1. En cualquier caso, y ante dudas en el diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2, podemos esperar a la evolución clínica o bien recurrir a la determinación de anticuerpos antipancreáticos y a las pruebas de reserva pancreática (determinación de péptido C basal) para ayudarnos a etiquetar el tipo de diabetes<sup>13,14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S81-90.
2. Umpiérrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Philips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44(7):790-5.
3. Pinero-Pilona A, Litonjua P, Avilés Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care* 2001;24(6):1014-8.
4. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(5):301-7.
5. Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, Oriola, J, Gomis R, Conget I. Adult onset atypical (type 1) diabetes. Additional insights and differences with type 1 diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care* 2004;27:1108-14.
6. Balasubramanyam A, Garza G, Rodríguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes of diabetes prone ketosis. *Diabetes Care* 2006;29(12):2575-9.
7. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;146:693-700.
8. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al.; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):159-67.
9. Pozzili P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S166-70.
10. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(1):63-70.
11. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009;52(9):1820-8.
12. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea, D, D'Agostino R, Imperatore G, Lawrence JM, et al. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S99-101.
13. Guía de práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo 1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
14. Serra E, Guanyabens E, Aguilera E. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo 1A al inicio de la enfermedad. *Avances en Diabetología* 2013;29(2):36-43.