

Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria

Amanda Jiménez Pineda

Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio. Los datos procedentes del único estudio de base poblacional realizado hasta la fecha señalan que alrededor de un 14 % de individuos padece DM, y que de estos la mitad desconoce el diagnóstico¹. Así, la DM constituye un problema médico muy frecuente.

Aunque el 95 % de los pacientes diabéticos presenta una DM tipo 2 (DM2) y tanto el diagnóstico como el seguimiento de la enfermedad se realizan según datos clínicos y analíticos sencillos (glucosa, hemoglobina glucosilada), un pequeño porcentaje de pacientes va a padecer otras formas de esta enfermedad, incluyendo fundamentalmente la DM tipo 1 (DM1), pero también formas más infrecuentes de causa genética (*maturity onset diabetes of de young [MODY]*)². Igualmente, la DM2 es una patología heterogénea cuya presentación y comportamiento clínico variará en función de múltiples factores como, por ejemplo, la edad o la etnia del paciente.

En casos en que la forma de presentación o la evolución de la DM sean atípicas, el uso de algunos índices o pruebas diagnósticas poco habituales puede ser de extrema utilidad en el diagnóstico etiológico de la DM y, además, una guía útil en el manejo posterior de la enfermedad.

En esta revisión se pretende acercar el significado e interpretación de algunas de estas determinaciones poco habituales en Atención Primaria. Estos índices representan aspectos fundamentales de la fisiología del metabolismo hidrocarbonado. Por ello, inicialmente se revisará brevemente la fisiología de la homeostasis de la glucosa y la fisiopatología de las formas más frecuentes de DM. Posteriormente, se revisarán los índices o pruebas que se pueden usar en la práctica clínica habitual y se ejemplificarán los escenarios clínicos en los que su uso puede aportar información al manejo del paciente diabético.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN DIABETES

Homeostasis del metabolismo hidrocarbonado

El mantenimiento de una homeostasis normal de glucosa depende de una relación adecuada entre la capacidad de secreción de insulina, denominada función β celular, y el efecto de dicha hormona sobre los tejidos periféricos, sensibilidad a insulina.

Cuando la acción periférica de la insulina está disminuida (resistencia a insulina), las células β pancreáticas compensan el defecto mediante un aumento en la secreción de la hormona. El estudio de la relación entre secreción y sensibilidad a insulina en personas con tolerancia a glucosa normal refleja una relación hiperbólica. Esta relación entre sensibilidad y secreción de insulina permite, por tanto, mantener niveles normales de glucosa plasmática para un rango muy amplio de sensibilidad a insulina. Además, tal relación hiperbólica pone en evidencia que la simple presencia de resistencia a insulina no es suficiente para causar DM y que es posible que individuos con una función β levemente alterada no presenten hiperglucemia mientras mantengan una sensibilidad normal a la insulina³.

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es una enfermedad de origen autoinmune que se produce como consecuencia de la destrucción de las células pancreáticas responsables de la secreción de insulina (células β). Al comienzo de la enfermedad, la mayor parte de células β han sido destruidas y la capacidad de secreción de insulina (función β residual) es limitada; además, esta capacidad disminuye con rapidez, de forma que, una vez transcurridos entre tres y cinco años desde el diagnóstico, la inmensa mayoría de pacientes va a presentar niveles indetectables o

extremadamente bajos de secreción de insulina. Por tanto, la alteración fundamental en la DM1 es la pérdida de la capacidad para segregar insulina (función β). Este hecho explica el comienzo abrupto con síntomas y signos asociados a un déficit profundo de insulina (pérdida de peso, cetosis o cetoacidosis diabética [CAD]) característicos de la DM1. Asimismo, en la mayor parte de pacientes con DM1, por lo menos al inicio, la existencia de un proceso de destrucción autoinmune va a reflejarse en la presencia de autoanticuerpos en sangre (anticuerpos antiglutamato decarboxilasa [anti-GAD], anticuerpos antitirosina fosfatasa 2 [nti-IA2] o anticuerpos anticélulas de los islotes pancreáticos [ICA]).

Sin embargo, la DM1 (igual que la DM2, como veremos a continuación) es una enfermedad heterogénea. Un caso particular de DM de origen autoinmune es la denominada *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA). Esta forma se da en adultos y se caracteriza por asociarse a la presencia de autoanticuerpos propios de la DM1. A diferencia de lo que ocurre en la DM1, la pérdida de función β es más lenta y no se requiere de tratamiento insulínico para mantener un control glucémico adecuado durante un período que, por definición, debe ser superior a seis meses desde el diagnóstico. Pese a ello, estos pacientes difieren de los pacientes con DM2 por presentar una menor capacidad de secreción de insulina desde el inicio, una pérdida más rápida de función β y, en consecuencia, requerir insulinización de forma precoz en la historia natural de la enfermedad. Aunque la prevalencia de esta forma de DM es difícil de establecer, se calcula que alrededor del 4-14 % de los pacientes con diagnóstico de DM2 presentan una DM tipo LADA. Aunque existe un importante solapamiento en el fenotipo clínico entre DM2 y DM tipo LADA, en general los pacientes con LADA muestran un menor índice de masa corporal, un menor perímetro de cintura y menos comorbilidades metabólicas (hipertensión o dislipemia) que los pacientes con DM2.

Reconocer este subgrupo de pacientes es de interés, ya que el manejo terapéutico necesario puede ser diferente del habitual en DM2. En estos casos el uso de tests diagnósticos específicos puede ayudar a clasificar mejor la enfermedad y ofrecer un pronóstico y un tratamiento más adecuados⁴.

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2: función β celular y resistencia a insulina

La DM2 se produce como consecuencia de un defecto en los dos parámetros fundamentales que determinan la homeostasis de la glucosa: la función β celular y la sensibilidad a insulina. La hiperglucemia aparecerá cuando la capacidad pancreática para segregar insulina sea insuficiente para

superar la resistencia periférica a la acción de la hormona. Teniendo en cuenta la relación hiperbólica entre secreción y sensibilidad a insulina que se observa en individuos normales, es fácil comprender el hecho de que en pacientes con una alta resistencia a insulina se pueda producir una hiperglucemia en rango de DM2 pese a mantener una alta capacidad de secreción de insulina (función β residual).

Al comienzo de la DM2 suele predominar la resistencia a insulina y, por tanto, en los pacientes con DM2 suelen observarse niveles elevados de insulina. Desafortunadamente, con el paso del tiempo, y por mecanismos no del todo bien descritos, la capacidad pancreática para producir insulina se deteriora, el manejo del paciente se hace más complejo y en fases muy tardías se hace necesario el uso de terapias insulínicas para mantener el control glucémico. Aun así, y pese al carácter progresivo de la enfermedad, en individuos con DM2 y en contraposición a lo que ocurre en individuos con DM1, se puede detectar la persistencia de función β residual hasta décadas después del diagnóstico.

Esta capacidad residual de segregar insulina, característica de la DM2, es la que determina la presentación clínica al inicio de la enfermedad. Así, los pacientes con DM2 generalmente se encuentran asintomáticos y raramente presentan síntomas de insulinopenia (pérdida de peso, cetosis o CAD) en el momento del diagnóstico.

Una consideración importante es que, aunque el comienzo abrupto y los síntomas de insulinopenia son raros en individuos caucásicos con DM2, en algunos grupos étnicos (africanos, asiáticos) estos síntomas que tradicionalmente atribuimos a la DM1 son más frecuentes. Clásicamente, estos individuos se habían incluido en un subtipo de DM1 denominado tipo 1B, caracterizado por la ausencia de autoinmunidad y de haplotipos de riesgo para DM1. En los últimos años, sin embargo, muchos autores han sugerido que este grupo de pacientes correspondería más bien a un subtipo de DM2. En estos casos, el comienzo abrupto con insulinopenia se explicaría por el hecho de que la capacidad de secreción de insulina no solo depende de la masa de células β (número de células productoras de insulina), sino también de su funcionalidad. Estados de hiperglucemia marcada constituyen una situación de estrés para la célula β y pueden producir un deterioro reversible de la capacidad de secreción de insulina. Esta consideración es importante porque, aunque cualquier paciente que presente en el inicio síntomas de insulinopenia debe recibir tratamiento con insulina, en algunos casos este tratamiento puede ser transitorio y sustituirse, tras revertir la situación aguda, por fármacos. En este contexto las pruebas diagnósticas que se detallarán a continuación también pueden ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Otras formas de diabetes mellitus: *maturity onset diabetes of de young*

Dentro de este subgrupo de DM se mencionará únicamente la DM secundaria a mutaciones en el gen *HNF1A* (MODY 3). MODY 3 es una forma de DM monogénica de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *HNF1A*. El debut en estos pacientes se produce a edades jóvenes, entre los 15 y los 40 años, y, de hecho, a los 40 años la penetrancia alcanza el 90 %. Dado el carácter autosómico dominante de la enfermedad, existe una importante agregación familiar, que incluye a varias generaciones. Al debut los pacientes suelen estar asintomáticos y es rara la presentación con insulinopenia marcada. Sin embargo, dada la edad de presentación, en ocasiones estas formas de DM pueden clasificarse erróneamente como DM1.

Aunque una adecuada historia familiar va a ser extremadamente útil, el uso de algunos tests diagnósticos puede aportar información adicional, sobre todo si los antecedentes familiares no se conocen o no son concluyentes. Establecer un diagnóstico adecuado en estos casos es fundamental, porque, a diferencia de lo que ocurre en la DM1, en pacientes con MODY 3 se conserva (igual que en la DM2) una capacidad residual de secreción de insulina y existe una alta sensibilidad a las sulfonilureas. Esto permite que este subgrupo de pacientes pueda ser tratado exitosamente (al menos durante un período de tiempo) con fármacos orales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN DIABETES MELLITUS

Muchas de las pruebas diagnósticas utilizadas en DM tienen poca aplicabilidad e interés en la práctica clínica habitual y su uso queda circunscrito a la investigación. En esta revisión nos centraremos exclusivamente en aquellas pruebas diagnósticas que se usan en la práctica clínica habitual y que puedan aportar datos útiles en el manejo del paciente: la medición de péptido C y la determinación de autoinmunidad pancreática. Es importante señalar que ninguna de estas pruebas tiene sentido si no se contextualizan clínicamente.

Pruebas de función β celular: péptido C basal y estimulado

La insulina se produce en la célula β a partir del procesamiento enzimático de la proinsulina, que da lugar a la forma activa de insulina y al péptido C, que se produce en una proporción equimolar a la de la insulina. El péptido C se usa en lugar de la insulina para valorar la función β pancreática (ca-

pacidad de secreción de insulina) por dos razones fundamentales. En primer lugar, no está sujeto a un proceso de extracción hepática, por lo que refleja mejor la secreción portal de insulina y, en segundo lugar, permite valorar la secreción endógena de insulina en pacientes diabéticos tratados con insulina exógena, ya que esta última puede detectarse analíticamente, pudiendo interferir en la valoración de la secreción endógena. El péptido C puede medirse en condiciones basales o tras un estímulo. Existen múltiples métodos de estímulo aplicables, pero las dos pruebas más validadas son la medida de péptido C a los 6 minutos de la administración intravenosa de glucagón o a los 90-120 minutos tras un test de dieta mixta líquida. En ambos casos se genera una situación de hiperglucemia que, en condiciones normales, debería traducirse en un incremento de la secreción endógena de insulina⁵.

Aunque la medición del péptido C (sobre todo basal) es una determinación barata y de fácil acceso, su interpretación no es sencilla. La información que aporta el péptido C tiene un carácter inmediato (situación actual) y debe interpretarse teniendo en cuenta que da una información más cualitativa que cuantitativa (se produce o no se produce insulina). La excreción del péptido C es, fundamentalmente, renal; por ello, en presencia de insuficiencia renal este índice debe interpretarse con precaución. Dado que en presencia de hipoglucemia se produce una inhibición de la secreción endógena de insulina, esta determinación no tiene valor como prueba de función β si su determinación coincide con una situación de hipoglucemia.

En la tabla 1 se recogen los puntos de corte sugeridos para los contextos clínicos, que se detallarán en el apartado «Utilidad clínica de la medición de péptido C y de autoinmunidad pancreática», en los cuales la determinación de péptido C basal o estimulado podría ser de utilidad.

Valoración de autoinmunidad

Como se ha detallado previamente, la DM1 es una enfermedad autoinmune. En aproximadamente el 90 % de los pacientes el carácter autoinmune de la enfermedad quedará reflejado por la presencia de autoanticuerpos propios de la DM1 (anti-GAD, anti-IA2 o ICA) al comienzo de la enfermedad. Estos autoanticuerpos son útiles como biomarcadores de DM1. En adultos, el autoanticuerpo más frecuentemente detectado es anti-GAD (en el 90 % de los casos). Aunque los niveles de autoanticuerpos en sangre suelen disminuir conforme transcurre el tiempo desde el inicio, en algunos casos siguen siendo detectables incluso tras décadas desde el diagnóstico.

Tabla 1. Puntos de corte sugeridos en la interpretación de péptido C

Contexto clínico	Péptido C basal (ng/ml)	Péptido C estimulado (ng/ml)
Deficiencia absoluta de insulina	< 0,24	< 0,60
Probable DM1/imposibilidad para alcanzar un control adecuado sin insulina	< 0,75	< 1,80
Sugestivo de DM2 u otras formas de DM en paciente clasificado como DM1 si han transcurrido > 3-5 años desde el diagnóstico	> 0,24	> 0,60
Considerar DM2 u otras formas de DM (MODY) en diabetes de presentación en pacientes jóvenes	> 1,20	> 3,30

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MODY: *maturity onset diabetes of de young*.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE PÉPTIDO C Y DE AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA

En general, las dos pruebas referidas en los dos apartados previos tienen un valor complementario y suelen determinarse de forma conjunta. La medición de péptido C basal o estimulado asociada a la medición de autoinmunidad es útil en los siguientes casos:

- **Clasificación de la DM al comienzo abrupto asociado a síntomas de insulinopenia.** Como se ha descrito previamente, la DM1 se caracteriza por una marcada alteración de la función β celular; por ello, los pacientes con DM1 van a presentar un debut abrupto con niveles bajos de péptido C (basal y estimulado) (tabla 1), y en aproximadamente un 90 % de los casos, autoinmunidad positiva. Por ello, la presencia de autoinmunidad positiva en un individuo con inicio abrupto de la enfermedad y función β deprimida confirma el diagnóstico de DM1 tipo 1A.

En los individuos con un comienzo abrupto que presenten características clínicas típicamente asociadas a DM2/resistencia a insulina (mayor edad, obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, acantosis nigricans, etc.) y especialmente si tienen un origen no caucásico, la determinación de péptido C y autoinmunidad puede ayudar a orientar el diagnóstico etiológico. En estos individuos, una vez corregida la situación aguda (reversión de la hiperglucemia mediante tratamiento insulínico), unos niveles relativamente elevados de péptido C basal (> 1,2 ng/ml) o estimulado (> 3,3 ng/ml) y una autoinmunidad negativa sugerirán una DM2 con comienzo atípico y apoyarán la posibilidad de lograr un buen control glucémico con terapia no insulínica (tabla 1).

- **Clasificación de la diabetes con inicio asintomático o poco sintomático en individuos jóvenes (< 40 años).** En un paciente pediátrico o joven (< 40 años) que presente un inicio asintomático o

no asociado a cetosis o CAD y que además presente niveles relativamente elevados de péptido C basal (> 1,2 ng/ml) o estimulado (> 3,3 ng/ml) y autoinmunidad negativa, deberemos plantearnos la posibilidad de DM2 o DM tipo MODY.

- **La evaluación de la necesidad de mantener un tratamiento insulínico a largo plazo en pacientes que por su forma de comienzo iniciaron tratamiento con insulina, pero en los que clínicamente se sospecha una DM2 u otras formas de DM no asociadas a un déficit absoluto de insulina.** Como se ha señalado previamente, en pacientes con DM1 hay una pérdida rápida de la función β residual y es extremadamente raro que después de 3-5 años tras el comienzo exista secreción endógena de insulina. En pacientes en tratamiento insulínico clasificados al inicio como DM1 en los que por historia familiar (alta agregación familiar) o fenotipo (edad avanzada, inicio en situación de obesidad) o comportamiento clínico (inicio asintomático) de la enfermedad se sospeche la posibilidad de otras formas de DM, la determinación de péptido C puede ser de utilidad. Así, la detección de una secreción residual relativamente elevada de péptido C basal (> 0,24 ng/ml) o estimulado (> 0,6 ng/ml) tras 3-5 años del inicio en pacientes inicialmente clasificados como DM1 es altamente sugestiva de otras formas de DM.

Si se confirma un diagnóstico alternativo, puede plantearse la posibilidad de un cambio a terapias no insulínicas, sobre todo si los niveles de péptido C basal son superiores a 0,75 ng/ml o los de péptido C estimulado son superiores a 1,8 ng/ml. Es importante tener en cuenta que ninguna decisión debe basarse de forma exclusiva en este parámetro y que hay que contemplar otros aspectos fundamentales, como la dosis total de insulina o el grado de control glucémico antes de plantear la retirada del tratamiento con insulina.

- **Detección de pacientes con DM tipo LADA.** Como se ha revisado inicialmente, estas formas de DM comienzan sin síntomas de insulinopenia y

tienen una buena respuesta inicial al tratamiento con fármacos orales; sin embargo, existe un deterioro rápido de la función β celular y suelen requerir de insulinización precoz. La presencia de autoinmunidad positiva es un factor altamente predictivo de la necesidad de tratamiento con insulina. Datos del estudio UKPDS mostraron que aproximadamente el 84 % de los pacientes GAD-positivos en comparación con el 14 % de los pacientes GAD-negativos requerían de tratamiento insulínico a los seis años del diagnóstico de la DM⁶. Detectar estas formas de DM puede ser importante en la planificación del tratamiento; por ejemplo, el tratamiento con sulfonilureas en estos pacientes parece acelerar la pérdida de función β y contribuye a adelantar la necesidad de terapia insulínica⁷. Por el contrario, en un estudio prospectivo realizado en población china, el uso de sitagliptina se asoció a una mejor preservación de la función β celular⁸. En este escenario, la determinación de autoinmunidad en pacientes adultos con inicio asintomático y buen control sin insulina que presenten un fenotipo clínico poco sugestivo de DM2 (normopeso, ausencia de alteraciones metabólicas típicamente asociadas a resistencia a insulina, poca carga familiar de DM2) y en aquellos que presenten un deterioro glucémico

rápido o inexplicado tras un período previo de buen control con fármacos orales, puede ayudar a identificar a pacientes con DM tipo LADA.

CONCLUSIONES

Las únicas pruebas diabetológicas con aplicabilidad e interés real en la práctica clínica habitual son la determinación de péptido C basal o estimulado y la evaluación de la presencia de autoinmunidad pancreática.

Los contextos clínicos en los que estas determinaciones tienen utilidad son:

- Diagnóstico etiológico de la DM con comienzo abrupto.
- Reevaluación etiológica de pacientes con diagnóstico de DM1 en tratamiento con insulina en los que por sus características clínicas o evolución se sospechen otras etiologías.
- Diagnóstico etiológico en pacientes con inicio asintomático en los que exista una baja sospecha de DM2 o en los que se produzca un deterioro rápido del control glucémico.
- Estas pruebas nunca deben interpretarse de forma aislada y deben integrarse como información adicional en el contexto clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):S8-16.
3. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
4. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med* 2015;32:843-52.
5. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30:803-17.
6. 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.
7. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2115-21.
8. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E876-80.