

5. Definición, historia natural, criterios diagnósticos y cribado de DM 2

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos, pruebas a realizar y puntos de corte
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar DM 2?
- ¿En qué grupos de riesgo está indicado el cribado de diabetes?
- ¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga de glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})? ¿Cada cuánto tiempo hay que realizar el cribado en población de riesgo?
- ¿Cuál es la validez diagnóstica de la HbA_{1c} en pacientes con glucemia plasmática entre 110 y 126 mg/dl?
- ¿Cuál es la validez diagnóstica de la glucemia capilar frente a la venosa y frente a la curva para el diagnóstico o cribado de diabetes?

5.1. Definición de diabetes mellitus

El término *diabetes mellitus* (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas (OMS, 1999) (6).

La DM puede presentarse con síntomas característicos, como sed, poliuria, visión borrosa y pérdida de peso. Frecuentemente, los síntomas no son graves o no se aprecian. Por ello, la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes del diagnóstico.

Las complicaciones crónicas de la DM incluyen el progresivo desarrollo de retinopatía, con potencial ceguera; nefropatía que puede llevar al fallo renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras plantares, amputación o pie de Charcot; determinadas infecciones; alteraciones odontológicas, neuropatía autonómica; y enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares o arteriopatía periférica.

La DM 2 supone el 90% de los casos de diabetes.

La mayoría de los diabéticos tipo 2 tiene sobrepeso u obesidad, lo que contribuye a presentar un aumento en la resistencia a la insulina. Es un tipo de diabetes que presenta grados variables de déficit insulínico y resistencia periférica a la acción

de la insulina. En DM 2, con frecuencia se producen elevados niveles de insulinemia inicial compensatoria, provocando a la larga una secreción insulínica insuficiente para compensar la resistencia a insulina. La cetoacidosis es infrecuente.

5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes

5.2.1. Edad y sexo

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad. Es inferior al 10% en personas menores de 60 años y entre el 10%-20% entre los 60-79 años de edad (10). Existe una mayor prevalencia en varones entre 30 y 69 años y en las mujeres mayores de 70 años.

Estudios de
prevalencia
3

5.2.2. Etnia

El estudio Nurses' Health Study (11) (n 78.419 pacientes) concluye, tras 20 años de seguimiento, que el riesgo de desarrollar diabetes era menor en caucásicos que en el resto de etnias estudiadas (raza negra, asiáticos e hispanos).

Estudio de
cohorte
2 +

5.2.3. Susceptibilidad genética

La mayoría del riesgo genético para el desarrollo de la DM 2 se basa en una compleja interacción entre diversos factores poligénicos y ambientales.

Un estudio de cohorte (12) de 20 años de duración concluye que hay un mayor riesgo de DM en descendientes de diabéticos; el riesgo es parecido si es diabética la madre o diabético el padre [Riesgo relativo (RR) 3,5 (IC 95%: 2,3-5,2)] y mucho mayor cuando lo son ambos progenitores [(RR 6,1(IC 95%: 2,9-13,0)].

Estudio de
cohorte
2 +

Si un gemelo homocigótico padece diabetes, su hermano desarrollará diabetes en el 90% de los casos (13). Varios estudios (14; 15) han implicado la variante del gen 2 TCF7L2 en el riesgo de presentar DM 2.

5.2.4. Diabetes gestacional

El riesgo de desarrollar DM 2 es mayor en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (16).

La incidencia de desarrollar DM 2 en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional era mayor durante los primeros cinco años tras el parto, con un aumento más lento a partir de los 10 años (17).

RS de
estudios de
cohorte
2 +

5.2.5. Bajo peso al nacer

No está clara la relación entre el bajo peso al nacer y la incidencia de DM. En un metaanálisis (18) de alta calidad de 14 estudios (n 132.180) la odds ratio (OR) fue de 1,49 (IC 95%: 1,36-1,64). Los resultados de este estudio son heterogéneos y están determinados por la influencia de un solo estudio (19); omitiendo éste, desaparece la significación estadística. Este metaanálisis también asocia un incremento de riesgo de DM 2 al alto peso al nacer (>4 kg) [OR 1,25 (IC 95%: 1,12-1,42)]. Los autores concluyen la dificultad de conocer el verdadero impacto de los factores de confusión en la relación entre el bajo peso al nacer y la DM 2.

RS de estudios de cohorte 2 +

5.2.6. Lactancia materna

Una revisión sistemática (RS) (20) concluye que podría existir una asociación entre la lactancia materna y la disminución de la incidencia de DM 2 [OR: 0,61 (IC 95%: 0,44-0,85)]; no obstante, el resultado puede estar sobreestimado al no estar ajustado por los factores de confusión en todos los estudios. Estos resultados son coincidentes a los mostrados en el Nurses' Health Study (21) en el que el efecto beneficioso se produjo a partir de los 11 meses de lactancia.

RS de estudios de cohorte 2 +

5.2.7. Obesidad

Un estudio de cohorte (22) realizado en mujeres (n 84.991) con un seguimiento medio de 16 años concluyó que el factor de riesgo más importante para la DM 2 era el IMC elevado. El riesgo relativo (RR) para mujeres con un IMC 23-24,9 era 2,67 (IC 95%: 2,13-3,34); IMC 25-29,9, RR 7,59 (IC 95%: 6,27-9,19); IMC 30-34,9, RR 20,1 (IC 95%: 16,6-24,4), IMC >35, RR 38,8 (IC 95%: 31,9-47,2). En el caso de los hombres se realizó un estudio de cohorte (23) y, tras un seguimiento de cinco años, se concluyó que los hombres con un IMC >35 tenían un RR 42,1 (IC 95%: 22-80,6) comparado con tener un IMC <23.

Estudios de cohorte 2 +

La obesidad abdominal (índice cintura-cadera >0,95) aumentó el riesgo de diabetes [RR: 42,2 (IC 95% 22-80,6)] en una cohorte de varones (24). En otro estudio de cohorte (25) realizado en población general alemana, el mayor riesgo de DM fue en hombres con un alto IMC combinado con un alto índice cintura-cadera.

5.2.8. Dieta y alcohol

Tipo de dieta

El patrón dietético influye en el riesgo de presentar DM 2.

De un estudio de cohorte de 20 años de duración, tras realizar un ajuste multivariante (edad, IMC, etnia), se concluye que una dieta sana (alta en fibra y grasa poliinsaturada y baja en ácidos grasos trans y azúcares) tiene mayor impacto en el riesgo de diabetes en algunas etnias (raza negra, asiáticos e hispanos) que en la raza blanca (RR 0,54 (IC 95%: 0,39-0,73) vs. RR 0,77 (0,72-0,84)) (11).

Estudios de
cohorte
2 +

En otro estudio (26) realizado en 42.000 profesionales sanitarios varones, una dieta con un alto consumo de carne roja, carne procesada, productos lácteos grasos, dulces y postres se asoció con un incremento del riesgo de diabetes independientemente del IMC, la actividad física, la edad o la historia familiar [RR 1,6 (IC 95%: 1,3-1,9)] (26). El riesgo era mayor [RR 11,2 (IC 95%: 8,07-15,6)] si además los pacientes eran obesos (IMC >30 kg/m²). Por otro lado, los varones que realizaban una dieta con alto consumo de vegetales, fruta, pescado y aves tenían una reducción del riesgo que rozaba la significación estadística [RR 0,8 (IC 95%: 0,7-1,0)]. Estos resultados son similares en las mujeres (27).

Productos lácteos

El consumo de productos lácteos bajos en grasa está asociado con un menor riesgo de DM 2 (independientemente del IMC) en hombres [RR 0,77 (IC 95%: 0,62-0,95)] (28) y en mujeres [RR 0,79 (IC 95%: 0,67-0,94)] (29).

Frutos secos

Según un estudio de cohorte (30) con unas 83.000 mujeres (Nurses' Health Study), el incremento del consumo de nueces está inversamente asociado con el riesgo de padecer DM 2 (consumo ≥5 unidades por semana vs. no consumo), el riesgo relativo ajustado por otros factores de riesgo era RR 0,73 (IC 95%: 0,6-0,89).

Estudios de
cohorte
2 +

Café

El consumo a largo plazo de café puede asociarse con un descenso en el riesgo de DM 2. En una RS (31) de nueve estudios de cohorte (n 193.473), el riesgo de diabetes era menor en las personas con alto consumo de café.

RS de
estudios de
cohorte
2+

Un estudio prospectivo (32) con 88.000 mujeres de entre 26 y 46 años de edad encontró que el riesgo de diabetes era menor para los mayores consumos de café. El RR era 0,87 (IC 95%: 0,73-1,93) para una taza por día; 0,58 (IC 95%: 0,49-0,68) para dos a tres tazas al día; y 0,53 (IC 95% 0,41-0,68) para cuatro o más tazas, comparado con no consumidores.

Té verde

En un estudio (33) con 17.000 japoneses entre 40 y 65 años, el consumo habitual de té verde (seis o más tazas diarias) se asoció a un menor riesgo de desarrollar diabetes a los cinco años de seguimiento [OR 0,67 (IC 95%: 0,47-0,94)].

Estos datos no prueban una relación causa-efecto, con lo cual es difícil recomendar un incremento del consumo de café o té verde como estrategia preventiva.

Bebidas azucaradas

En un estudio de cohorte de mujeres adultas (n 91.249) (34), tras un seguimiento de ocho años, se concluye que un consumo de una o más bebidas azucaradas por día (colas, bebidas carbonatadas azucaradas y ponche de fruta) se asocia con un mayor riesgo de sobrepeso y de DM 2 [RR 1,83 (IC 95%: 1,42-2,36)].

Estudios de
cohorte
2+

Alcohol

Un metaanálisis (35) y una RS (36) concluyeron que el consumo moderado de alcohol (5-30 g de alcohol por día) reduce el riesgo de DM 2; las personas que consumen aproximadamente de una a tres bebidas al día tienen un 33%-56% de reducción del riesgo de diabetes (36). No se pueden sacar conclusiones entre el consumo elevado de alcohol (>30 g de alcohol por día) y riesgo de DM 2.

RS de
estudios de
cohorte
2+

5.2.9. Actividad física

La actividad física moderada (intensidad $\geq 5,5$ MET, Metabolic Equivalent T, y de duración mayor a 40 minutos/semana) reduce la incidencia de nuevos casos de DM 2 (37-39).

Estudios de
cohorte
2+

5.2.10. Tabaco

Un estudio de cohorte (40) (n 41.372) evaluó la asociación entre el tabaco y el riesgo de DM 2. Tras un seguimiento de 21 años concluyó que fumar menos de 20 cigarrillos por día incrementa un 30% el riesgo de presentar DM 2 y fumar más de 20 cigarrillos diarios lo incrementa un 65%.

Estudios de
cohorte
2+

5.2.11. Síndrome del ovario poliquístico

En un estudio transversal realizado en Italia (n 121) (41) en pacientes con síndrome del ovario poliquístico, la prevalencia de DM e intolerancia a hidratos de carbono fue mayor que la correspondiente a la población general de la misma edad.

Estudios
descriptivos
3

5.2.12. Insuficiencia cardiaca

La asociación entre la insuficiencia cardiaca y el aumento del riesgo de DM 2 ha sido estudiada (42) en 2.616 pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria (infarto de miocardio y angina estable).

Estudios de
cohorte
2+

El subgrupo con una insuficiencia cardiaca avanzada (clase III de la NYHA) tenía un mayor riesgo de desarrollar diabetes [RR 1,7 (IC 95%: 1,1-2,6)], pero no así la clase II de la NYHA. El estudio no estaba diseñado inicialmente para este objetivo y tampoco se recogía la actividad física de los pacientes.

5.2.13. Fármacos

Antipsicóticos atípicos

Algunos estudios (43) sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de DM superior a la de la población general, pero no se conoce bien la causa.

RS de
diferentes
tipos de
estudios
1+/3

Una revisión de 17 estudios (44) sugiere que el tratamiento con olanzapina y clozapina se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM 2, en comparación con aquellos pacientes que no están tratados o reciben tratamientos con neurolépticos clásicos. También concluyen que se precisan más estudios comparativos entre los diferentes neurolépticos.

Diuréticos y betabloqueantes

La *Guía de Práctica Clínica de HTA* del National Institute for Clinical Excellence (NICE) sugiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes cuando se utiliza una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos (45).

RS de ECA
1 +

Una RS (46) evaluó el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos en la incidencia de DM, incluyendo estudios muy heterogéneos. Concluyó que los ARA-II y los IECA eran los antihipertensivos menos asociados con la diabetes, seguidos de los antagonistas del calcio y placebo, los betabloqueantes y los diuréticos.

Otros fármacos

Otros fármacos (47) implicados en el desarrollo de diabetes son: glucocorticoides, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, hormonas agonistas de la gonadotropina, clonidina y pentamidina.

ECA,
cohorte,
series de
casos
1+/2+/3

5.3. Diagnóstico de DM 2

5.3.1. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos aprobados por la Asociación de Diabetes Americana (ADA) en 1997 (48) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 (6) pretenden evitar el retraso en el diagnóstico mediante tres vías posibles; cada una, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, debe ser confirmada en los días siguientes (ver tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de DM 2

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar (a cualquier hora del día) ≥ 200 mg/dl.
2. Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dl. Ausencia de ingesta calórica en las 8 horas previas.
3. Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (TTOG).

Es importante señalar que los actuales umbrales diagnósticos para definir diabetes están basados especialmente en el aumento de riesgo de padecer complicaciones microvasculares (fundamentalmente retinopatía) (48). Los umbrales de glucemia para definir un aumento en la mortalidad y enfermedades cardiovasculares no están claros (49-51). Tampoco existen suficientes datos para definir los niveles de glucemia normales.

Estudios de
cohorte
2+

5.3.2. Métodos diagnósticos

Glucemia basal en plasma venoso (GBP)

Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma es aproximadamente un 11% mayor que la glucosa medida en sangre total en situación de ayuno o basal. En los estados no basales (posprandiales), ambas determinaciones son prácticamente iguales.

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Consiste en la determinación de la glucemia en plasma venoso a las dos horas de una ingesta de 75 g de glucosa en los adultos. Aunque es un método váli-

do para el diagnóstico de diabetes, las recomendaciones sobre su uso difieren. La ADA no la recomienda en la práctica habitual, a diferencia de la OMS, que propone su empleo en el diagnóstico de diabetes asintomática. La prueba es poco reproducible (por la dificultad del cumplimiento en la preparación), más costosa e incómoda (ver tabla 2). No obstante, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones que la pueden hacer válida en algunas situaciones. Con la GBP únicamente, no se diagnostica al 30% de la población diabética (diabetes desconocida) (52). Esta cifra es superior si se trata de población anciana y mayor aún si es del sexo femenino (53). Según varios estudios, el diagnóstico mediante la glucemia a las dos horas de TTOG se relaciona con mayor morbimortalidad cardiovascular y complicaciones microvasculares de diabetes que la GBP (54). El estadio de intolerancia a la glucosa (TAG) solamente puede ser diagnosticado por glucemia a las dos horas de TTOG.

Por tanto, se recomienda utilizar la prueba de TTOG en los siguientes casos:

- Cuando exista fuerte sospecha de diabetes (complicaciones microvasculares, síntomas, resultados contradictorios o dudosos, etc.) y existan glucemias basales normales.
- En pacientes con glucemias basales alteradas (GBA) (110-125 mg/dl) repetidas, para comprobar el diagnóstico de diabetes, o con TAG, sobre todo en población mayor y del sexo femenino.

Tabla 2. Condiciones para la realización del Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG)

No realizar la prueba en caso de	Glucemia basal ≥ 126 mg/dl. Enfermedad aguda o estrés postquirúrgico (retrasar tres meses). Tratamientos farmacológicos que no puedan ser suspendidos.
Preparación	Al menos tres días antes dieta libre y rica en hidratos de carbono (HC) (mínimo de 150 g/día) y actividad física sin restricciones.
Método	Ayuno absoluto 8-12 horas (excepto agua). Realizar la prueba por la mañana (entre 8-10 horas). Administración oral de 75 g de glucosa en 250 ml de agua (embarazadas 100 g y en niños 1,75 g/kg de peso). El paciente permanecerá sentado y no fumará durante la prueba. En la población general es suficiente con una determinación a las dos horas. A las embarazadas se les realizarán tres extracciones (1, 2 y 3 horas después de ingerir 100 g de glucosa anhidra).

Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})

Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos dos-tres meses en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día, sin preparación previa ni ayuno. Es la prueba recomendada para el control de la diabetes.

Se ha planteado que la HbA_{1c} podría ser útil para diagnosticar una diabetes en los pacientes con glucemia basal alterada (110-125 mg/dl), ya que si existiera un resultado positivo en presencia de una especificidad elevada, o negativo con una sensibilidad elevada, podría evitar la realización de la curva. De esta forma se podrían individualizar mejor las intervenciones en este grupo de pacientes.

En los cinco estudios localizados (55-59) sobre esta cuestión, se utilizó la TTOG o el diagnóstico médico a los seis años como patrón oro diagnóstico. Sólo dos de los estudios proporcionaron datos sobre la población objeto de la pregunta (58; 59).

Estudio de pruebas diagnósticas II

El estudio realizado en población china (58) sólo contempla 39 pacientes con GBA, por lo que no se ha considerado. El estudio francés (59) está realizado sobre una cohorte de 3.627 pacientes de raza blanca en población general con una baja prevalencia de diabetes y 272 pacientes con GBA. El objetivo del estudio era evaluar la capacidad predictiva de la HbA_{1c} en la aparición de diabetes en población general. Este estudio tiene dos limitaciones: la pérdida de pacientes y la evaluación del patrón oro. De la cohorte inicial, examinan a los seis años a 2.820 pacientes (77%). El estudio no especifica si los médicos del estudio conocían la clasificación inicial de los pacientes.

Los valores de hemoglobina glicosilada de 5,9% en pacientes con GBA tienen una sensibilidad de 64%, y una especificidad de 77%, un coeficiente de probabilidad positivo (CP+) 2,78 y un coeficiente de probabilidad negativo (CP-) 0,46. Para la prevalencia de diabetes del estudio (22%), se alcanza un valor predictivo positivo de (VPP) 44% y un valor predictivo negativo (VPN) de 88%.

En resumen, la escasa evidencia disponible no está diseñada para dar respuesta exacta a nuestra pregunta y tiene algunas limitaciones metodológicas.

Una limitación adicional de esta técnica es que, hasta fechas muy recientes, no se ha llegado a un consenso (60) sobre la estandarización del método, y los valores difieren en función de la técnica utilizada por cada laboratorio.

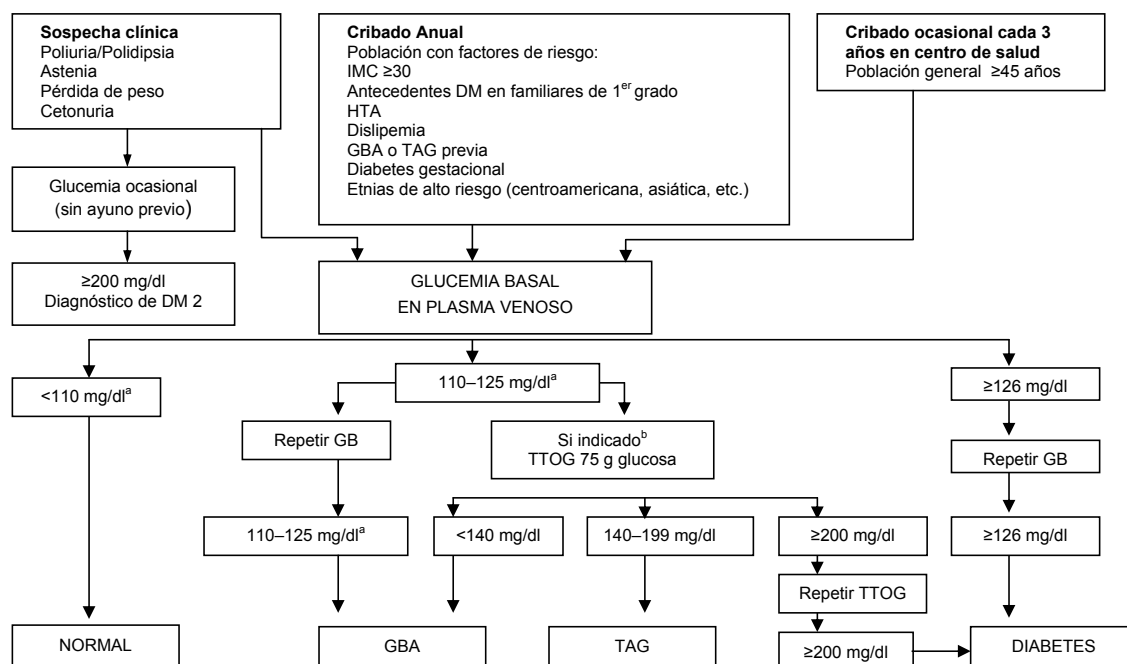
Resumen de evidencia

II	En un estudio con problemas metodológicos, los valores de hemoglobina glicosilada de 5,9% en pacientes con GBA tienen una sensibilidad de 64%, y especificidad 77%, CP+ 2,78 y CP- 0,46 en la predicción de diabetes (59).
----	--

Recomendaciones

B	No se recomienda la utilización de la HbA _{1c} como prueba diagnóstica en pacientes con GBA.
⊗	Se aconseja la realización de estudios en nuestro medio para evaluar el rendimiento diagnóstico de la HbA _{1c} en estas situaciones.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y cribado de la DM 2



^a Criterios OMS/FID 2006.

^b Indicado en caso de sospecha de diabetes con glucemias basales normales y en algunos casos de pacientes con GBA repetidas, sobre todo en población mayor y mujeres.

TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa; GB: Glucemia basal; GBA: Glucemia basal alterada; TAG: Intolerancia a la glucosa.

5.4. Cribado de la DM 2

No existe evidencia que apoye el cribado universal de la DM 2. Es conveniente recordar que la mejor evidencia para apoyar el cribado la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que la intervención es el cribado y las variables de resultado son la disminución de la morbimortalidad atribuida a la condición que se quiere cribar. En ausencia de éstos, se puede justificar el cribado basándose en la evidencia indirecta que demuestra la existencia de intervenciones efectivas para la enfermedad que se quiere cribar. Con un nivel de evidencia inferior, el aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad en diferentes grupos de riesgo puede justificar el cribado.

Las RS consideradas recomiendan el cribado en grupos de riesgo, pero difieren en la definición de estos grupos. La US Preventive Services Task Force (61; 69) recomienda el cribado en pacientes hipertensos y con dislipemia. Una actualización reciente realizada en Gran Bretaña amplía las indicaciones del cribado a la obesidad (62). Diferentes iniciativas nacionales coinciden en la recomendación de realizar el cribado en otros grupos de riesgo además de los anteriores: adultos a partir de 45 años, dentro de un programa estructurado de actividades preventivas cardiovasculares; antecedentes de diabetes en familiares de primer grado; diagnóstico previo de TAG o GBA, y determinados grupos étnicos (asiáticos, centroamericanos, etc.) (1; 2; 63). La frecuencia de cribado se determina mediante consenso; se aconseja un cribado cada tres años en personas mayores de 45 años y una frecuencia anual para otros factores de riesgo (hipertensión, dislipemia, estados prediabéticos, etc.) (64).

RS de ECA
1+
GPC y
Opinión de
expertos
4

En cuanto a la técnica de cribado, las revisiones y GPC consultadas recomiendan la glucemia plasmática en ayunas. La determinación mediante la glucemia capilar en sangre total podría simplificar el diagnóstico. Aunque son múltiples los estudios publicados sobre la glucemia capilar en el diagnóstico de la diabetes (65-68), ninguno de ellos cumple los criterios de calidad exigibles a un estudio sobre pruebas diagnósticas, por lo que la evidencia localizada no permite recomendarla con este propósito.

GPC
4

Resumen de evidencia

1+	El cribado universal de la diabetes no es coste-efectivo (61; 62; 69).
----	--

Recomendaciones

D	Se recomienda el cribado anual de la diabetes mediante la glucemia en ayunas en la población de riesgo, definida por hipertensión, hiperlipemia, obesidad, diabetes gestacional o patología obstétrica (macrosomía, abortos de repetición, malformaciones), GBA y TAG a cualquier edad; y cada tres años en pacientes de 45 años o más, dentro de un programa estructurado de prevención cardiovascular.
C	No se recomienda la glucemia capilar en sangre total como prueba diagnóstica en las poblaciones de riesgo.