

## **MÓDULO II: CONCEPTOS, DEFINICIONES Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS**

### **Objetivo principal:**

Presentar los sistemas de clasificación de la Diabetes mellitus, y la connotación de estos para el diagnóstico y tratamiento de esta condición

### **Objetivos secundarios:**

1. Describir los mecanismos de síntesis y regulación de la producción pancreática de insulina
2. Describir los criterios diagnósticos de la Diabetes mellitus
3. Presentar los exámenes complementarios empleados en el diagnóstico etiológico y diferencial de la Diabetes mellitus

### **Índice de materias:**

1. Introducción
2. Formas clínicas de presentación de la diabetes mellitus
3. El páncreas endocrino. Estructura, función y regulación de la actividad hormonal
4. Diagnóstico etiológico y diferencial de la Diabetes mellitus
5. Exámenes complementarios empleados en el diagnóstico de la Diabetes mellitus. Análisis comparativo y de costo-beneficio
  - 5.1. Los test de resistencia a la insulina en el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus
  - 5.2. La determinación del péptido C en el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus
6. Conclusiones

## 1.INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus es una enfermedad conocida de tiempo en la historia de la humanidad.<sup>1</sup> En papiros egipcios ya se tienen menciones de una enfermedad que hacía orinar profusamente a los pacientes (“como si fuera el agua que fluye continuamente a través de un surtidor”), y en la que la orina se distinguía por su dulce sabor\*.<sup>2</sup>

Pronto se establecieron las relaciones entre la enfermedad diabética y las complicaciones de la misma, como el coma diabético, la ceguera y la insuficiencia arterial periférica. Pero no fue hasta los 1900s en que Folin y Wu desarrollaron métodos modernos para la cuantificación de la glucosa en sangre.<sup>3</sup> En los 1930s Banting y Best demostraron que la Diabetes se originaba por la ausencia de una proteína producida por el **páncreas**, y demostraron que en este órgano **coexistían una función exocrina responsable de la digestión de las proteínas y las grasas, con otra endocrina precisamente encargada de la regulación de los niveles séricos de la glucosa**.<sup>4-7</sup> Banting y Best también demostraron que la administración de extractos del páncreas a animales de experimentación primero, y seres humanos después, que contendrían esta proteína (a la que denominaron insulina) conducía a la normalización de la hiperglicemia y un mejor control de los síntomas de la enfermedad, así como una mayor sobrevivencia.<sup>8-10</sup> Sanger logró purificar y secuenciar la composición aminoacídica de la insulina en los 1950s.<sup>11</sup> Ya en los 1980s se logró la síntesis de la insulina mediante la tecnología del ADN recombinante,<sup>12</sup> lo que permitió abarcar a un mayor número de pacientes, mejorar la bioseguridad de las preparaciones existentes de la hormona, y abaratar los costos de producción.

## 2.FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes mellitus se establece ante todo paciente en que concurren hiperglucemia crónica en ayunas, junto con glucosuria. Desde este momento se hace saber que el riñón posee un umbral prefijado para la reabsorción de la glucosa a nivel del sistema

---

\* La palabra “mellitus” hace referencia al sabor dulce de la orina. En efecto, los médicos de la época probaban la orina del paciente para hacer el diagnóstico diferencial de otros cuadros de poliuria (a las que denominaban en consecuencia “insípidas”. También se puede comprobar el sabor dulce de la orina si tras esparcirla sobre la tierra (o el pavimento) ésta atrae a las hormigas.

tubular, y que en condiciones naturales la orina está libre de glucosa. La constatación en ocasión de un chequeo de salud de una glucosuria (esto es: la presencia de glucosa en cantidades detectables en una muestra matutina de orina) debe ir seguida de un examen de sangre para fijar la presencia de hiperglucemia. También se ha de decir que la glucosa sanguínea está regulada estrictamente para que las concentraciones se mantengan dentro de los **3.5 – 6.5 mmol/L (lo que equivale a los 65 – 115 mg/dL)<sup>†</sup>**.

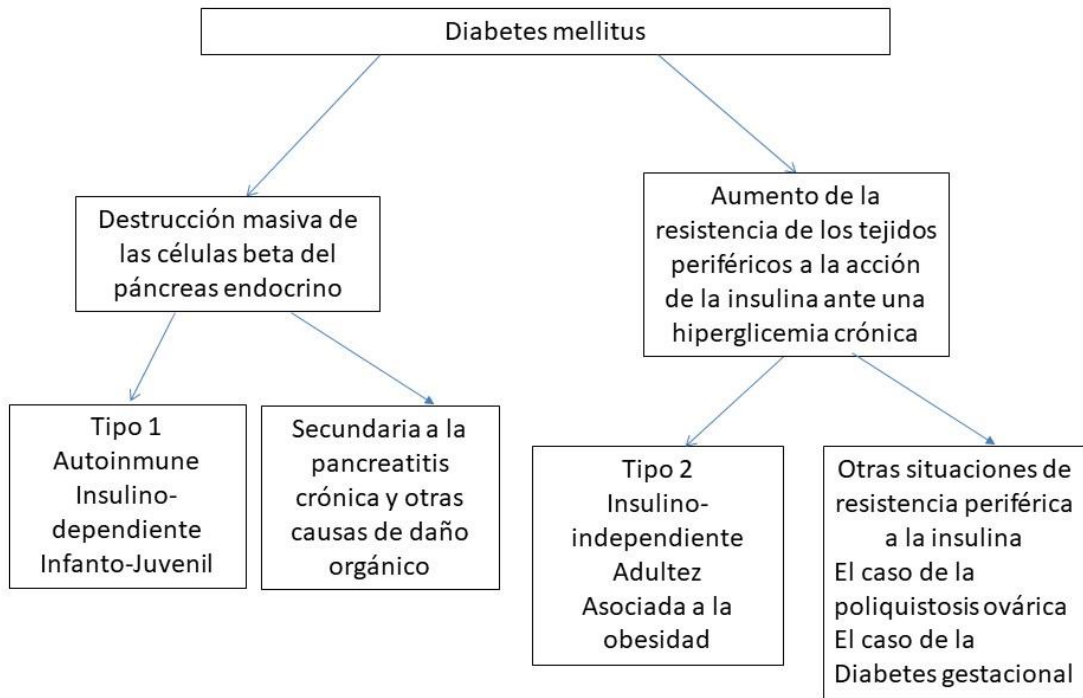
La DM se origina de dos eventos fundamentales y diametralmente opuestos. La DM puede ser la consecuencia de la destrucción de los islotes de Langerhaans, y con ello, la supresión de la producción pancreática de insulina. La destrucción de los islotes de Langerhaans podría ser secundaria a un daño global del órgano, como se observa en la pancreatitis crónica de larga evolución. También la destrucción de los islotes de Langerhaans podría limitarse selectivamente a las células  $\beta$  productoras de insulina del páncreas endocrino tras el uso de medicamentos y drogas pancreato-tóxico(a)s<sup>‡</sup>.

---

<sup>†</sup> 1 mmol/L de glucosa = 18 mg/dL.

<sup>‡</sup> En una nota histórica: Dunn, Sheehan & McLetchie desarrollaron en 1943 un modelo experimental de Diabetes en la Universidad de Glasgow mediante la administración de Alloxan (un compuesto químicamente relacionado con el ácido úrico) en conejos. Para más detalles: Consulte: **Dunn JS, Kirkpatrick J, McLetchie NGB, Telfer SV**. Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally. *J Path Bact* 1943;55:245-57.

Figura 1. Causas de la Diabetes mellitus



Fuente: Construcción propia con elementos tomados de la literatura citada.

Sin embargo, **la causa más común de destrucción selectiva de las células  $\beta$  productoras de insulina del páncreas endocrino sería la citolisis masiva como consecuencia de una reacción hiperinmune ante una infección viral.** Esta citolisis autoinmune es **muy frecuente en niños y adolescentes, y puede estar determinada genéticamente.** Es inmediato que en cualquiera de las circunstancias antes mencionadas el paciente requerirá insulino-terapia de por vida<sup>§</sup>. La otra causa de la DM sería la instalación de un estado de resistencia creciente a la acción de la insulina por parte de los órganos y los tejidos consumidores ávidos de la

<sup>§</sup> Es probable que en algunos casos la destrucción de las células  $\beta$  no sea completa, y existe todavía una producción residual de insulina, pero las cantidades producidas no alcanzan a mantener la homeostasis de la glucosa sérica.

glucosa, como lo serían el hígado y el músculo esquelético<sup>\*\*</sup>. La resistencia a la insulina desencadena primero una respuesta pancreática compensatoria, y con ello, un estado de hiperinsulinismo para compensar lo que se interpreta como requerimientos incrementados de la hormona. De persistir en el tiempo, la respuesta hiperinsulínica compensatoria se agota, y el paciente pudiera requerir de insulino terapia.

La insulino resistencia pudiera ocurrir durante la gestación en mujeres sin historia previa de DM como expresión de los profundos cambios que se presentan durante este período en el metabolismo energético de las mismas, pero la principal causa de la resistencia periférica aumentada a la acción sería la disfunción adipocitaria que suele resultar de la obesidad corporal, y en particular la obesidad abdominal.

Habiendo expuestas estas causales, se puede arribar a un sistema de clasificación y diagnóstico de la DM, tal y como se expone en la Tabla 1. Así, se tendría el término **“Diabetes tipo 1”** que se adjudicaría a aquellos casos de la enfermedad que ocurren preferentemente en niños y adolescentes susceptibles genéticamente en respuesta a una citolisis hiperinmune muchas veces después de una infección catarral viral. Por el otro lado, el término **“Diabetes tipo 2”** designaría a aquellos pacientes en los que la DM sobreviene como complicación de la obesidad corporal y la disfunción adipocitaria.

El sistema de clasificación también acomodaría otras causas de DM como la Diabetes gestacional (DG) antes mencionada, y los cuadros de insuficiencia pancreática provocados por la pancreatitis crónica y el daño orgánico precipitado por drogas, tóxicos y medicamentos.

Como se había anotado previamente, la DM1 tiene una fuerte base genética. La probabilidad de que un hijo sea diabético tipo 1 si alguno de los (o los dos) padres lo es ya se incrementa en 10 veces, si se le compara con el resto de la población.

En las causas de la DM1 están involucrados los genes HLA-DQB1 and HLA-DRB1 que se incluyen dentro de la clase II del sistema de histocompatibilidad HLA.<sup>13-15</sup> El

---

<sup>\*\*</sup> Se ha de recordar que estos dos órganos son los principales determinantes de la utilización de la glucosa de origen dietético, y que además, internalizan y disponen de la glucosa para almacenar en forma de glucógeno para sostener las cifras séricas de glucosa en los estados interprandiales el primero de ellos; y para apoyar la contracción muscular intensa pero breve el segundo.

sistema HLA designa a varios genes que codifican proteínas específicas que se expresan en la superficie de las células<sup>††</sup>. La clase II del sistema HLA ha sido involucrada en la génesis de numerosas enfermedades autoinmunes. Los niños que porten los genes DR3/4-DQ8 o DR4/DR4, y que, además, tengan una historia familiar de DMT1 tendrán un riesgo de 1 en 5 de desarrollar una citolisis autoinmune durante la infancia. Por comparación, los niños portadores de los mismos genes, pero sin historia parental de DM tendrán un riesgo menor de 1 en 20.

Es muy común que la DMT1 ocurra en adolescentes<sup>‡‡</sup>, pero también los adultos pueden debutar con una DMT1. En este aparte hay que hacer dos observaciones. La primera: **Muchas veces la DMT1 se asocia a otras autoinmidades como la enfermedad celíaca (EC)**<sup>§§</sup>.<sup>16</sup> El diagnóstico de DMT1 en una persona debe conducir entonces a la elucidación del diagnóstico de EC. Aun cuando no se encontrarán pruebas concluyentes de la EC, una actuación dietoterapéutica que minimice la presencia del gluten debería ser recomendada en el paciente con DMT1.

La segunda observación: En el contexto de la pandemia por la **Covid-19**, puede ocurrir un aumento epidémico del número de personas con DMT1 tras haber sido expuestos al virus SARS Cov-2, todo ello si se sostiene la hipótesis de una infección viral como elemento desencadenante de la DMT1.<sup>17</sup>

Tabla 1. Sistema de clasificación y diagnóstico de la Diabetes mellitus.

Diagnóstico	Causa
Diabetes mellitus tipo 1	Destrucción de las células β del páncreas endocrino en sujetos genéticamente predispuestos durante el curso de una respuesta hiperinmune
Diabetes mellitus tipo 2	Resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina concurrente con

<sup>††</sup> Las proteínas que cubren el hematíe, y que brindan la base molecular del sistema ABO de clasificación de la sangre, son un ejemplo de los productos de tales genes HLA I.

<sup>‡‡</sup> Por eso en una etapa a la DMT1 se le llamó “Diabetes infanto-juvenil”.

<sup>§§</sup> La posible concurrencia entre la DMT1 y la EC podría remontarse hasta un origen genómico común, y la compartición de alelos similares. Esto, a su vez, se trasladaría a una mayor intolerancia a los antígenos dietéticos y/o susceptibilidad incrementada al daño tisular por desregulación de los mecanismos citoprotectores. Para más detalles: Consulte: *Smyth, D. J., Plagnol, V., Walker, N. M., Cooper, J. D., Downes, K., Yang, J. H; et al.* (2008). Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 359(26), 2767-2777.

	obesidad abdominal y disfunción adipocitaria
Diabetes gestacional	Defectos de la secreción y actuación periférica de la insulina de presentación durante el embarazo
Otras causas de Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de función de las células <math>\beta</math></li> <li>• Defectos de la acción de la insulina</li> <li>• Daño inducido por drogas, tóxicos y medicamentos</li> <li>• Enfermedades del páncreas exocrino</li> </ul>

Fuente: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care 2015;38(1 Supplement):S8-S16.

La **Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)** reconoce otra causa totalmente diferente. En la DMT2 **ocurre una fatiga de las células beta de los islotes de Langerhaans** del páncreas endocrino ante una resistencia cada vez mayor de la periferia a la acción de la insulina en promover la internalización de la glucosa, y la utilización metabólica de la misma.

Las cantidades circulantes de glucosa en la sangre son tales para garantizar por un lado el suministro continuo de glucosa al cerebro, y por el otro, reponer los depósitos de glucógeno hepático (que después se emplean para regular las concentraciones séricas interpandriales del sustrato) y muscular (que se emplean en casos de ejercicios breves pero intensos). El exceso de glucosa en sangre se desvía hacia la formación de triglicéridos y la deposición en el tejido adiposo, de preferencia en el espesor del hígado y los epiplones intestinales<sup>\*\*\*</sup>.

Si las cifras séricas de glucosa se mantienen elevadas en el tiempo, el organismo responde reduciendo la expresión de receptores a la insulina y desconectando la formación del complejo hormona-receptor de la cascada de eventos posteriores que culminan en la activación de las enzimas que se encargarán de la síntesis del glucógeno celular.

En esta etapa inicial de la resistencia a la insulina, **el páncreas endocrino puede responder produciendo más insulina**. Más insulina no resolverá el problema, sin embargo. De continuar sin resolverse esta situación, se producirá la fatiga del páncreas endocrino.

\*\*\* Esto es: la grasa intraabdominal.

La DMT2 durante mucho tiempo se denominó como “insulino-independiente”, por cuanto se pensaba que el uso de hipoglicemiantes orales era suficiente como tratamiento. También la DMT2 era denominada como la “Diabetes del adulto” al ser más prevalente en las edades adultas, sobre todo en los adultos mayores. Hoy se ha comprobado que en la **DMT2 habrá que usar también la insulino-terapia** si se quiere lograr el control metabólico y prevenir las complicaciones, y que la DMT2 se ha vuelto epidémica en las edades infanto-juveniles en regiones y países como América del Norte, Asia, América latina, Estados Unidos, México, India y China.

Existe una tercera causa de trastornos de la utilización periférica de la glucosa, y es la llamada “**Diabetes gestacional**”. En efecto, se han identificado mujeres sin antecedentes de DM que presentan **hiperglucemia en ocasión del embarazo, situación que se resuelve tan pronto ocurre el parto**. Es probable que el entorno hormonal que el embarazo produce desregule la síntesis, secreción y actuación de la insulina, y provoque en consecuencia estados alterados de la utilización de la glucosa absorbida a nivel del intestino delgado.

También se ha de decir que los estados alterados de la utilización periférica de la glucosa pueden ocurrir en mujeres aquejadas del síndrome de ovarios poliquísticos. Igualmente, las enfermedades de las glándulas suprarrenales (como lo sería la enfermedad de Cushing) se acompañan de hiperglicemia en ayunas y glucosuria.

### **3.EL PÁNCREAS ENDOCRINO. ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD HORMONAL**

Como se ha dicho más arriba, el **páncreas** reúne en un solo órgano dos funcionalidades: una **exocrina** y otra **endocrina**. La funcionalidad exocrina se ocupa de la síntesis, almacenamiento y liberación de poderosas enzimas proteolíticas y lipolíticas que intervienen en la digestión de las proteínas y las grasas ingeridas con la dieta regular. El páncreas exocrino también produce amilasa para la digestión de los carbohidratos hasta fragmentos de varios átomos de carbono<sup>†††</sup>.

Por su parte, el páncreas endocrino se organiza en islotes de Langerhans distribuidos en toda la anatomía del órgano, como se muestra en la Figura 2. Dentro del islote se

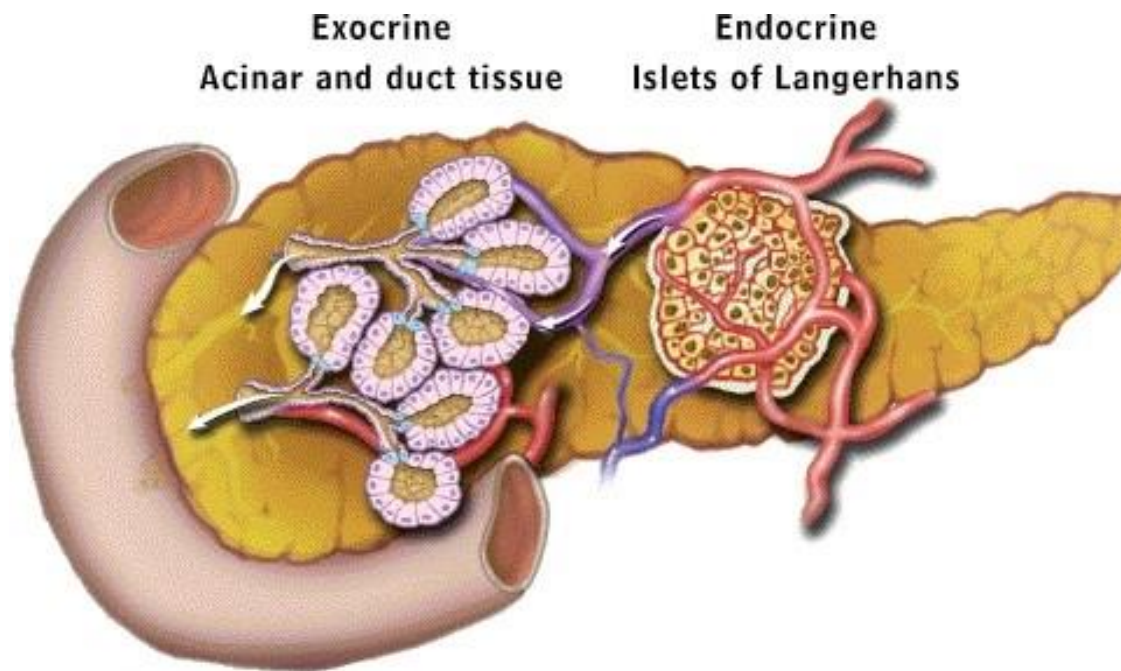
---

<sup>†††</sup> La digestión final de los glúcidos hasta monosacáridos (como la glucosa y la galactosa) ocurre en el duodeno.



reconocen 3 subpoblaciones celulares que producen por separado insulina (las células beta), glucagón (las células alfa) y somatostatina (las células delta).

Figura 2. El páncreas. Estructura macro- y microscópica.



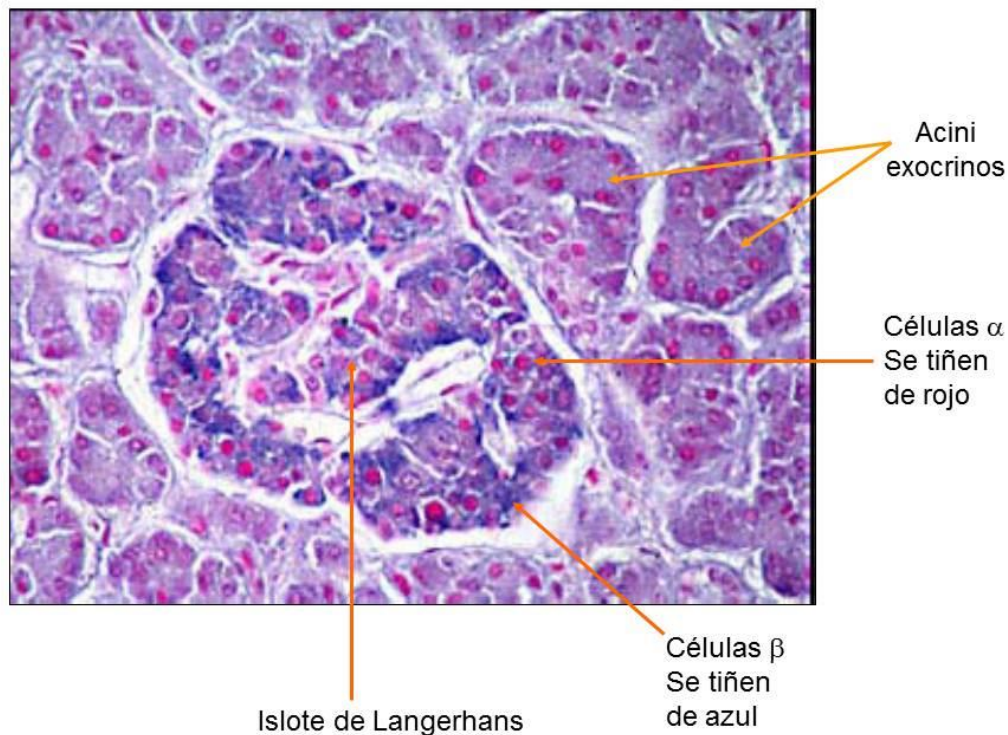
Fuente: Tomado, de acuerdo con la licencia CC BY-SA 4.0, de:  
<http://www.pancreapedia.org/reviews/pancreatogenic-type-3c-diabetes>.  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=51023674>.

#### 4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y DIFERENCIAL DE LA DIABETES MELLITUS

Como se ha dicho más arriba, la **DM** se establece ante la **conurrencia de hiperglucemia y glucosuria**. La presencia de glucosa en la orina debe servir para iniciar un proceso diagnóstico de la DM. La hiperglucemia se califica ante cifras séricas > 7.8 mmol/L. Se ha de asegurar siempre un tiempo de ayuno previo a la

determinación analítica no menor de 8 horas<sup>†††</sup>. **Si en una ocasión cualquiera se encontraran cifras > 11.1 mol/L (= 200 mg/dL), ello serviría como diagnóstico definitivo de la DM.** Si, por el contrario, en varios encuentros médicos el paciente muestra cifras de glicemia > 7.8 mmol/L pero menores de 11.1 mmol/L, se recomienda la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa mediante un reto con 75 gramos de Dextrosa. Se recogerían entonces 2 muestras de glucosa, la primera transcurrida una hora después del reto, y la segunda tras dos horas. **Si en cualquiera de las dos oportunidades (pero sobre todo en la segunda) la glucemia > 7.8 mmol/L, quedaría establecido el diagnóstico de DM.**

Figura 3. Aspecto histológico de un islote de Langerhans



<sup>†††</sup> El paciente debe ser instruido exhaustivamente en cuanto a la observación de esta recomendación cuando se le indiquen los exámenes de laboratorio requeridos para el diagnóstico de la DM.

En la actualidad, y ante la creciente incidencia global de la DM, se ha recomendado revisar a la baja los puntos de corte del diagnóstico de la DM, y emplear el valor de 6.5 mmol/L (= 117 mg/dL) en el diagnóstico de la DM.

Las causas de la hiperglucemia crónica se entresacarán del contexto dentro del cual se desenvuelve el paciente. Se ha descrito tradicionalmente un cuadro clínico de la DM como la **enfermedad de las "P"**, cuando concurren en el enfermo **pérdida de peso, polifagia, poliuria y polidipsia**. Si este cuadro ocurre en un niño o en un adolescente, y si además se tienen antecedentes familiares de DM, unido a un episodio viral, entonces es muy probable que la DM sea del tipo 1.

Muchas veces la DMT1 se establece ante la ocurrencia de un coma en un adolescente que pierde de forma súbita el conocimiento, y en el que se constata aliento cetónico como expresión de la cetoacidosis diabética.

Como se ha advertido más arriba, la **DMT1 puede estar asociada con la EC**. El diagnóstico de **la DMT1 podría ser entonces secundario al de la EC** como parte de un protocolo abarcador de estudio de autoinmunidades.

Se han identificado varios **autoanticuerpos asociados con la DMT1**, entre ellos, los autoanticuerpos **anti-islotos**.<sup>18-19</sup> Tales autoanticuerpos son moléculas de IgG desarrolladas contra proteínas específicas del islote pancreático. Luego, la determinación de tales autoanticuerpos podría incorporarse dentro de los protocolos de diagnóstico y estudio de la DMT1, aunque se debe hacer notar el costo de estas.

La DMT2 tendría otro cuadro clínico. Muchas veces la hiperglucemia ocurre dentro de un cuadro insidioso de infecciones urinarias a repetición, edemas en miembros inferiores y poliuria unida a polidipsia. La **DMT2 no reconoce edades**, pero el cuadro antes descrito es muy frecuente en adultos mayores y ancianos.

En niños y adolescentes se pueden observar manifestaciones cutáneas de la insulinoresistencia como la *Acantosis nigricans*, y ello inclina al diagnóstico de la DMT2 en estas edades.

El fenotipo nutricional del sujeto podría ayudar al diagnóstico diferencial de la DM. Es muy probable que la DMT1 se presente en sujetos con un peso corporal menor al

esperado para la estatura. Por el contrario, la DMT2 acompaña invariablemente al exceso de peso, la obesidad corporal y la obesidad abdominal<sup>§§§</sup>.

Por último, y ante un paciente con poliuria se deben esclarecer otras dudas diagnósticas antes del diagnóstico de la DM. Se llama la atención en particular de la Diabetes insípida que es causada por un daño hipotalámico que resulta en la supresión de la hormona vasopresina (también conocida como la hormona ADH antidiurética), y con ello, desregulación de la reabsorción de agua a nivel del sistema tubular renal. Es inmediato que en tales casos no existirá hiperglucemia.

## **5.EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EMPLEADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS. ANÁLISIS COMPARATIVO Y DE COSTO-BENEFICIO**

El diagnóstico definitivo de la DM resulta de la combinación (como siempre debería ser en la práctica médica) de un cuidadoso interrogatorio unido a la determinación de la presencia de glucosa en muestras de sangre y orina del paciente. En ocasiones se hace necesaria conducir una prueba de tolerancia oral a la glucosa para evaluar cómo el organismo responde a la sobrecarga con Dextrosa<sup>\*\*\*\*</sup>.<sup>20</sup>

En todo paciente diagnosticado con DM debería completarse un protocolo analítico para evaluar (y establecer) la repercusión de la enfermedad sobre los órganos-diana. Este protocolo puede comprender desde **un examen del fondo de ambos ojos (buscando señales de retinopatía), hasta una ecografía hepática y la exploración de los pulsos pedios, poplíteos y femorales para evaluar la insuficiencia arterial periférica.**

Durante años se ha propuesto a la **hemoglobina glicosilada (HbA1c) como un indicador del control metabólico de la DM y la progresión de la misma.**<sup>21</sup> La hiperglucemia crónicamente mantenida se traduce en un aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas corporales, entre ellas, las expuestas en la superficie

---

<sup>§§§</sup> La asociación entre el exceso de peso y la DMT2 es tan fuerte que es muy poco probable que un sujeto sea diagnosticado con DMT2 si no se presenta con un peso excesivo para la estatura.

<sup>\*\*\*\*</sup> En algunos centros se adopta una prueba subrogada de la tolerancia oral a la glucosa al invitar al paciente a que, tras la extracción inicial de sangre para fijar los valores basales (en ayunas) de glucosa, consuma un desayuno. La estandarización de esta prueba subrogada pasa por la documentación de los alimentos consumidos y el contenido energético de los mismos.

del glóbulo rojo<sup>†††</sup>. **Una HbA1c > 7 % apunta hacia una hiperglucemia descontrolada desde por lo menos 6 meses atrás.** Algunos cuerpos de profesionales han llegado a proponer a la HbA1c como un indicador diagnóstico primario de la DM.

No obstante, todas estas determinaciones tienen un costo, y los equipos de salud deben evaluar la capacidad del paciente, sus familiares, y los sistemas de seguros de salud para asumirlos. La DM es una enfermedad onerosa no solo en lo asistencial sino también en lo económico.

### **5.1. los tests de resistencia a la insulina en el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus**

Como quiera que los dos tipos de la DM se distinguen por diferentes mecanismos etiopatogénicos alrededor de la síntesis, liberación y actuación de la insulina, sería solo inmediato incorporar la determinación de esta hormona dentro del protocolo de estudio de la DM, y por extensión, la evaluación de la presencia de estados de insulino-resistencia en el paciente. **En los pacientes aquejados de DMT1 la insulina plasmática suele ser no detectable.** Si la hormona pudiera estar presente en la sangre del enfermo, las concentraciones séricas de la misma serían muy inferiores a las esperadas para sujetos que comparten las mismas características demográficas y antropométricas que el enfermo. Por el contrario, en los sujetos con DMT2 las cifras séricas de insulina suelen estar normales, o incluso aumentadas (como expresión del hiperinsulinismo compensatorio).

Las determinaciones séricas de glucosa e insulina en situación de ayunas se pueden combinar en un índice de insulinoresistencia. Aunque se han propuesto muchos índices de tal tipo, **el índice HOMA-IR** (del inglés "Homeostasis Model Assessment") es uno de los más populares. Este índice se construye como sigue:<sup>22</sup>

**Índice HOMA-IR = Glucosa en ayunas, mg/dL \* Insulina en ayunas, mIU/mL**

Un índice HOMA-IR > 2.6 apunta hacia la presencia de insulinoresistencia y confirmaría la presencia de tales estados en un sujeto diagnosticado con DMT2. Como

---

<sup>†††</sup> Hoy se propone a la albúmina glicosilada como un marcador superior de la DM. Para más detalles: Consulte: *Yoshiuchi, K., Matsuhisa, M., Katakami, N., Nakatani, Y., Sakamoto, K., Matsuoka, T; et al.* (2008). Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine journal*, 0804280122-0804280122.

podría anticiparse, el índice HOMA-IR sería mínimo en la DMT1. Nuevamente, si bien tales índices podrían ser útiles en una mejor caracterización endocrinológica del enfermo diabético, el costo de estos podría ser un impedimento para su aplicación.

## **5.2.LA DETERMINACIÓN DEL PÉPTIDO C EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DIABETES MELLITUS**

El diagnóstico más inmediato de la DM es el hallazgo en el sujeto con antecedentes de salud y un cuadro clínico sugestivo de una hiperglucemia en condiciones basales tras un ayuno nocturno. La DM también se puede diagnosticar ante una respuesta desregulada del sujeto después de una sobrecarga con Dextrosa. Sin embargo, estas pruebas diagnósticas no ayudan en el diagnóstico diferencial de la DM.

En su lugar se ha propuesto la **determinación plasmática del péptido C**. El péptido C es un segmento polipeptídico de 31 aminoácidos que conecta ambas cadenas A y B que componen la molécula de la proinsulina: el producto post-traducciona l de la célula  $\beta$  pancreática.<sup>23</sup> **El péptido C es retirado de la molécula para dejar formada la insulina biológicamente activa.**<sup>23</sup>

**El páncreas endocrino sano libera cantidades equimoleculares (esto es: 1 a 1) de insulina y péptido C.**<sup>23</sup> Además, los niveles del péptido C liberado después de la activación de la insulina permanecen constantes en la sangre del sujeto al no ser aclarados por el hígado. Luego, el estado de la reserva del páncreas endocrino para producir insulina después de una citolisis masiva de las células  $\beta$  se puede estimar mediante la determinación en la sangre del paciente de las concentraciones del péptido C.<sup>24-25</sup> **Niveles séricos disminuidos del péptido C apuntan hacia el agotamiento de la producción insular de insulina, y con ello, la necesidad de la insulino terapia permanente.** Por el contrario, niveles séricos conservados del péptido C apuntan hacia la insulino resistencia como la causa de la DM.

## **6.CONCLUSIONES**

La DM puede obedecer a diferentes causas, pero de entre ellas destacan dos: la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas endocrino productoras de insulina vs. la resistencia periférica aumentada a la acción de la hormona. En consecuencia, la DM tendrá diferentes cuadros clínicos y expresión fenotípica y bioquímica. Se alerta

también de la existencia de varias afecciones que pueden acompañarse de resistencia a la acción de la insulina, y/o producción defectuosa de insulina. Los equipos de salud deben construir los protocolos diagnósticos requeridos para la mejor caracterización del paciente diabético, y optimizar así la intervención terapéutica. En este aspecto, las consideraciones costo-beneficio y costo-efectividad son relevantes para asegurar la disponibilidad y el acceso de las tecnologías diagnósticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7(1), 1.
2. Loriaux, D. L. (2006). Diabetes and the Ebers papyrus: 1552 BC. *The Endocrinologist*, 16(2), 55-56.
3. Folin O, Wu H. A simplified and improved method for determination of sugar. *J Biol Chem*. 1920;41:367-374.
4. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreas extirpation. *Arch f exper Path u Pharmakol*. 1889;26:371
5. Banting FG, Best CH, Collip JB, Cambell WR, Fletcher AA, Macleod JJR, Noble EC. The Effect Produced on Diabetes by Extractions of Pancreas. *Transact Ass Amer Physicians*. 1922;37:337.
6. Banting FG, Best CH, Macleod JJR. The internal secretion of the pancreas. *Am J Physiol*. 1922;59:479.
7. Best, C. H., and Scott, D. A. The Preparation of Insulin. *J. Biol. Chem*. 1923;57, 709-723.
8. Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Macleod, J. J. R., & Noble, E. C. (1922). The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 62(1), 162-176.
9. Banting, F. G., Campbell, W. R., & Fletcher, A. A. (1923). Further clinical experience with insulin (pancreatic extracts) in the treatment of diabetes mellitus. *British medical journal*, 1(3236), 8.
10. Gilchrist, J. A., Best, C. H., & Banting, F. G. (1923). Observations with insulin on department of soldiers' civil re-establishment diabetics. *Canadian Medical Association journal*, 13(8), 565.
11. SANGER F. La structure de l'insuline [The structure of insulin]. *Bull Soc Chim Biol (Paris)*. 1955;37(1):23-35. French. PMID: 14389938.
12. Keen, H., Pickup, J. C., Bilous, R. W., Glynne, A., Viberti, G. C., Jarrett, R. J., & Marsden, R. (1980). Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *The Lancet*, 316(8191), 398-401.
13. Wolf, E., Spencer, K. M., & Cudworth, A. G. (1983). The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes: analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia*, 24(4), 224-30.



14. Nejentsev, S., Howson, J. M., Walker, N. M., Szeszko, J., Field, S. F., Stevens, H. E., ... & Hulme, J. (2007). Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*, 450(7171), 887-892.
15. Steck, A. K., & Rewers, M. J. (2011). Genetics of type 1 diabetes. *Clinical chemistry*, 57(2), 176-185.
16. Bao, F., Yu, L., Babu, S., Wang, T., Hoffenberg, E. J., Rewers, M., & Eisenbarth, G. S. (1999). One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *Journal of autoimmunity*, 13(1), 143-148.
17. Unsworth, R., Wallace, S., Oliver, N. S., Yeung, S., Kshirsagar, A., Naidu, H., ... & Logan, K. M. (2020). New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK. *Diabetes Care*, 43(11), e170-e171.
18. Aribi, M. (2011). Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabetes. *Type 1 Diabetes: Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy*, 1.
19. Valdés, P. P. A., Rodríguez, F. V., Sánchez, J. G., & Cruz, B. P. (2015). Anticuerpos anti-islotos pancreáticos en diabéticos tipo 1 y familiares de primer grado. *Archivo Médico Camagüey*, 6(3).
20. Ko, G. T., Chan, J. C., Woo, J., Lau, E., Yeung, V. T., Chow, C. C., & Cockram, C. S. (1998). The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Annals of clinical biochemistry*, 35(1), 62-67.
21. Kumar, P. R., Bhansali, A., Ravikiran, M., Bhansali, S., Dutta, P., Thakur, J. S., ... & Walia, R. (2010). Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2832-2835.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Turner, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
23. Wahren, J., Ekberg, K., Johansson, J., Henriksson, M., Pramanik, A., Johansson, B. L; *et al.* (2000). Role of C-peptide in human physiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 278(5), E759-E768.
24. Welborn, T. A., Garcia-Webb, P., & Bonser, A. M. (1981). Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care*, 4(6), 616-619.
25. Davis, A. K., DuBose, S. N., Haller, M. J., Miller, K. M., DiMeglio, L. A., Bethin, K.

E; *et al.* (2015). Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes care*, 38(3), 476-481.