

Taller de casos difícils

- Diagnòstic i classificació de la diabetis.
- Casos clínics

Martí Birulés. EAP Poblenou. Barcelona.
GEDAPS.

Preguntes que ens fem?

1. Tenim a tots els nostres diabètics diagnosticats?

Una tercera part dels
diabètics catalans no estan
detectats!



Métodos de diagnóstico:

La glucemia en ayunas (GB) es el método de elección para su aplicación en la práctica clínica por ser :

preciso,
de bajo coste,
reproducible
y de fácil aplicación.

New Diabetes Cases Surge in the U.K., Serpas U.S. and Canada. February 2009

Between 1997 and 2003, the number of new diabetes cases in **the United Kingdom increased by 74 percent**, new research reveals.

The number of new type 1 diabetes cases did not show much change, but **the number of type 2 diabetes cases increased significantly**.

The study is published in the Journal of Epidemiology and Community Health.

Caso 1: Paciente de 56 años con antecedentes familiares de madre diabética tipo 2.

Antecedentes personales y problemas de salud actuales: fumador de 15 c./día, niega hábito enólico, hipercolesterolemia sin tratamiento farmacológico.

En la exploración destaca sobrepeso: talla 161 cm, peso 73 Kg. (IMC=28).

En analítica de cribado se detecta una glucemia basal en plasma venoso (GB) de 118 mg/dl.

¿Qué conducta seguiría?

Caso 1: Paciente de 56 años con antecedentes familiares de madre diabética tipo 2
¿Qué conducta seguiría?

- Repetir determinación de GB en un día diferente: resultado: 122 mg/dl.
- Se realizó una 3ª analítica con determinación de la GB + HbA1c:
 - GB=119 mg/dl
 - HbA1c=6,6% (media+2 DE = 5,6%)
 - TTOG con 75 gr a las 2 horas = 303 mg/ dl

A New Look at Screening and Diagnosing

Diabetes Mellitus *(J Clin Endocrinol Metab 93: 2447–2453, 2008)*

Christopher D. Saudek, William H. Herman, David B. Sacks, Richard M. Bergenstal, David Edelman, and Mayer B. Davidson

Conclusiones: Los principales factores que apoyan el uso de la HbA1c como método de cribado y test diagnóstico incluyen:

- 1) HbA1c no requiere que los pacientes estén en ayuno.
- 2) HbA1c refleja la glucemia a largo plazo mas que la glucemia plasmática o basal.
- 3) Los métodos de determinación actuales de la HbA1c son fiables y están estandarizados
- 4) Los errores causados por factores externos a la glucemia que afectan a la HbA1c tal como las hemoglobinopatias son infrecuentes y pueden ser minimizados por la confirmación del diagnostico de la diabetes con la GP

A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes

Recomendaciones específicas:

- 1. El cribado estándar debe ser establecido tan pronto obtengamos GP en ayunas de ≥ 100 mg/dl, GP al azar de ≥ 130 mg/dl, o HbA1c $> 6.0\%$
- 2. HbA1c de 6.5–6.9% o mayor, confirmado con test específico (glucemia plasmática en ayunas o test de tolerancia oral a la glucosa), debe establecer el diagnóstico de diabetes
- 3. HbA1c de 7% o mayor, confirmado por otro HbA1c- o un test específico (glucemia plasmática en ayunas o test de tolerancia oral a la glucosa), debe establecer el diagnóstico de diabetes

Combined measurement of fasting plasma glucose and HbA1c is effective for the prediction of type 2 diabetes: The Kansai Healthcare Study

Kyoko Kogawa Sato, Tomoshige Hayashi, Nobuko Harita, Takeshi Yoneda, Yoshiko Nakamura, Ginji Endo, Hiroshi Kambe

Results: During the 4-year follow-up period, we confirmed 659 cases.

In multivariate analysis, both FPG and HbA1c were independently associated with the risk of type 2 diabetes. The model including both FPG and HbA1c had a greater AUROC curve than that including FPG alone (0.853 vs. 0.818, $p < 0.001$) or HbA1c alone (0.853 vs. 0.771, $p < 0.001$)

Inconvenientes de la SOG

En la práctica habitual existen limitaciones para el uso rutinario de la SOG:

- Elevada variabilidad intraindividual
- Baja reproducibilidad frente a la glucemia basal
- Escaso y difícil cumplimiento de las condiciones necesarias para su correcta utilización
- Mayor coste económico indirecto (horas de trabajo perdidas) e incomodidad para el paciente.

Por estos motivos se ha utilizado escasamente

Counterpoint: The Oral Glucose Tolerance Test Is Superfluous.

Mayer B. Davidson. Diabetes Care 2002; 25:
1883-5

From the Clinical Trials Unit, Charles R. Drew University. Los Angeles,
California.



The Oral Glucose Tolerance Test Is Superfluous.

El TTOG se considera el gold-standard en el diagnóstico de la diabetes por su prolongada utilización (97 años) en muchos estudios, pero no por sus propiedades como test diagnóstico.

La reproducibilidad test-retest del TTOG en un gran estudio fue del 65,6%. Este porcentaje no mejoró en los subgrupos con altos valores para la HbA1c, IMC y índice cintura cadera³².

¿Qué criterios ha de cumplir un test para que sea válido o útil para el diagnóstico?

- **Validez:** grado en que una medida mide realmente aquello para lo que esta destinada
- **Precisión:** ¿proporciona resultados similares cuando se mide repetidamente?
- **Fiabilidad (*reliable*)** Fluctuación real o a causa de la medición, grado en que una medición proporciona resultados similares cuando se lleva cabo en más de una ocasión en las mismas condiciones. Sinónimo de reproducibilidad, precisión, estabilidad, o consistencia.

Predicting Future Cardiovascular Disease

Do we need the oral glucose tolerance test?

- **Objectiu:** Comparar el TTOG versus Models amb variables clíniques i la seva capacitat per predir MCV
- **Mètodes:** 2.662 Mexicans i 1595 blancs de 25 a 65 anys, sense diabetes ni MCV van ser aleatoritzats del cens de Sant Antonio. Es va estudiar el seu poder predictiu mitjançant una corba ROC
- **Conclusions:** El model clínic multiple, va ser millor que el TTOG, i l'adició ulterior del TTOG al model no va millorar la capacitat predictiva

Table 1—Univariate odds ratios and 95% CIs for 1-SD increments in potential cardiovascular risk factors in men and women

Risk factor	1.0 SD	Odds ratios (95% CIs)		
		Both sexes combined	Men	Women
Age (years)	11	2.82 (2.34–3.40)	3.10 (2.43–3.96)	2.52 (1.88–3.40)
Male sex	Y/N	2.37 (1.71–3.30)		
Mexican-American ethnicity	Y/N	0.73 (0.53–1.01)	0.79 (0.53–1.18)	0.66 (0.39–1.12)
Fasting glucose (mg/dl)	19.8	1.22 (1.11–1.34)	1.21 (1.04–1.41)	1.22 (1.07–1.39)
2-h glucose (mg/dl)	50.6	1.30 (1.16–1.45)	1.35 (1.16–1.57)	1.31 (1.11–1.54)
Fasting insulin (μ U/ml)	15.3	1.17 (1.05–1.30)	1.20 (1.05–1.38)	1.10 (0.90–1.34)
Systolic blood pressure (mmHg)	15.0	1.77 (1.55–2.02)	1.85 (1.52–2.26)	1.61 (1.33–1.96)
Diastolic blood pressure (mmHg)	9.1	1.51 (1.30–1.76)	1.35 (1.10–1.66)	1.49 (1.16–1.92)
Total cholesterol (mg/dl)	41.3	1.44 (1.26–1.65)	1.48 (1.23–1.78)	1.33 (1.05–1.68)
LDL cholesterol (mg/dl)	36.7	1.43 (1.25–1.64)	1.45 (1.20–1.74)	1.29 (1.01–1.64)
HDL cholesterol (mg/dl)	15.3	0.74 (0.62–0.88)	0.95 (0.75–1.20)	0.69 (0.52–0.93)
Triglyceride (mg/dl)	106.3	1.24 (1.11–1.39)	1.18 (1.02–1.37)	1.20 (1.04–1.40)
BMI (kg/m^2)	5.5	1.32 (1.16–1.52)	1.39 (1.12–1.72)	1.30 (1.07–1.59)
First-degree relative with diabetes	Y/N	1.12 (0.79–1.60)	1.30 (0.80–2.10)	0.83 (0.48–1.43)
First-degree relative with heart attack	Y/N	2.12 (1.54–2.93)	2.43 (1.61–3.65)	1.95 (1.15–3.32)
Currently smoking cigarettes	Y/N	1.65 (1.19–2.29)	1.18 (0.78–1.80)	2.22 (1.30–3.81)

Do we need the oral glucose tolerance test?

Table 3—Areas under ROC curves and 95% CIs for models predicting the incidence of CVD in the San Antonio Heart Study

	All
Models	
Fasting glucose (FG)	59.4% (55–66)
2-h glucose (2-h G)	62.4% (57–68)
Multivariate without 2-h G ^a	81.8% (78–86)
Multivariate with 2-h G ^b	81.9% (78–86)
Significance testing	
2-h G versus FG	0.47
Multivariate without 2-h G versus 2-h G	<0.0001
Multivariate with versus without 2-h G	0.42

Utilidad de la sobrecarga oral a la glucosa

- Recomendamos seguir usándola en estudios de **investigación** que contribuyan a aportar evidencias.
- En la práctica clínica consideramos que puede estar indicada cuando exista fuerte sospecha de **diabetes** (por ejemplo, presencia de complicaciones microvasculares, siendo la glucemia basal normal, o ante la presencia de resultados contradictorios o dudosos cuyo esclarecimiento pueda llevar a variar nuestra intervención).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (I)

- Se considera diagnóstico un nivel de glucemia basal ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l).
- Un valor alterado se ha de confirmar en 2 días diferentes.
- La determinación debe hacerse en plasma venoso, tras 8 horas de ayuno y reposo nocturno ^{1.1-2}
- Si hay síntomas típicos y una glucemia ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), no es imprescindible una segunda determinación.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (II)

- En las personas con glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl , no hay acuerdo sobre la práctica sistemática de TTOG (Consenso Europeo y ADA).
- El valor de la HbA1c puede ser útil para sospechar el diagnóstico de diabetes y solicitar TTOG de confirmación.^{1.3-10}

A. Defectos genéticos de la función beta

1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3)
2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)
3. Cromosoma 20, HNF- 4 α (MODY 1)
4. Cromosoma 13, IPF-1 (MODY 4)
5. Cromosoma 17, HNF-1 (MODY 5)
6. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6)
7. DNA Mitocondrial (se asocia a sordera)
8. Diabetes Neonatal
9. Otros

B. Defectos genéticos en la acción insulina

1. Diabetes lipoatrófica y Acantosis nigricans
2. Insulinresistencia tipo A
3. Leprechaunismo
4. Sdre de Rabson-Mendenhall
5. Otros

E. Inducidas por fármacos

1. Ácido nicotínico*
2. α -Interferón
3. Corticoides, ACTH
4. Diazóxido
5. Hidantoinas
6. Pentamidina ev,
7. Vacor (raticida)
8. Hormonas tiroideas*
9. β -adrenérgicos*
10. Tiazidas y furosemida (dosis altas)*
11. Antipsicóticos atípicos
12. Otros

(* Pueden ser precipitantes en personas con predisposición)

F. Infecciones

1. Citomegalovirus
2. Rubeola congénita
3. Parotiditis, Coksakie B

C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Hemocromatosis
2. Pancreatitis
3. Trauma/Pancreatectomía
4. Neoplasia
5. Fibrosis quística
6. Pancreatopatía fibrocalculosa
7. Otros

E. Endocrinopatías

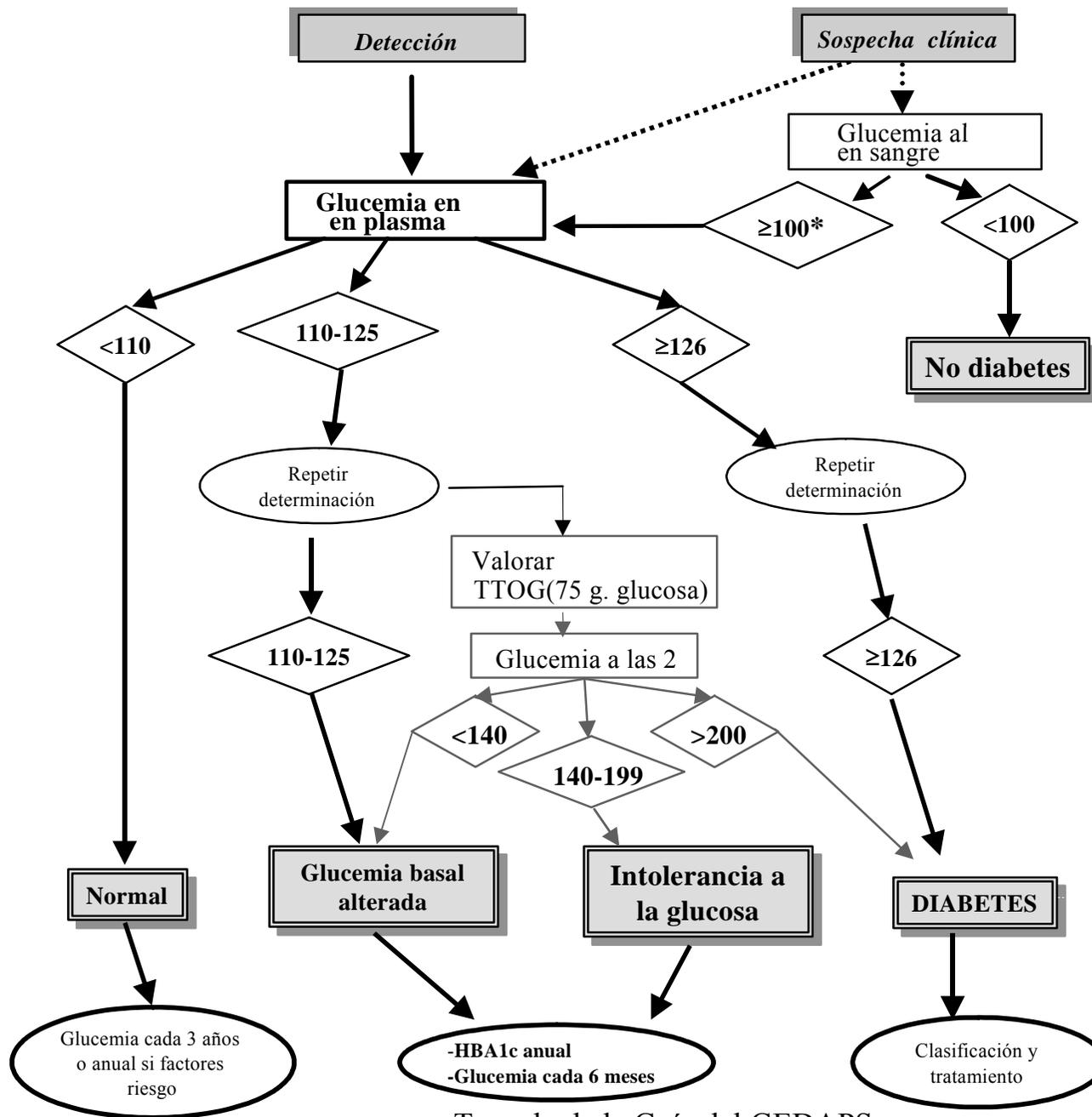
1. Acromegalia
2. Hipercoarticismo (S. Cushing)
3. Feocromocitoma
4. Hiperaldosteronismo (E. de Conn)
5. Hipertiroidismo
6. Somatostatinaoma
7. Glucagonoma
8. Otros

G. Formas infrecuentes de origen inmune

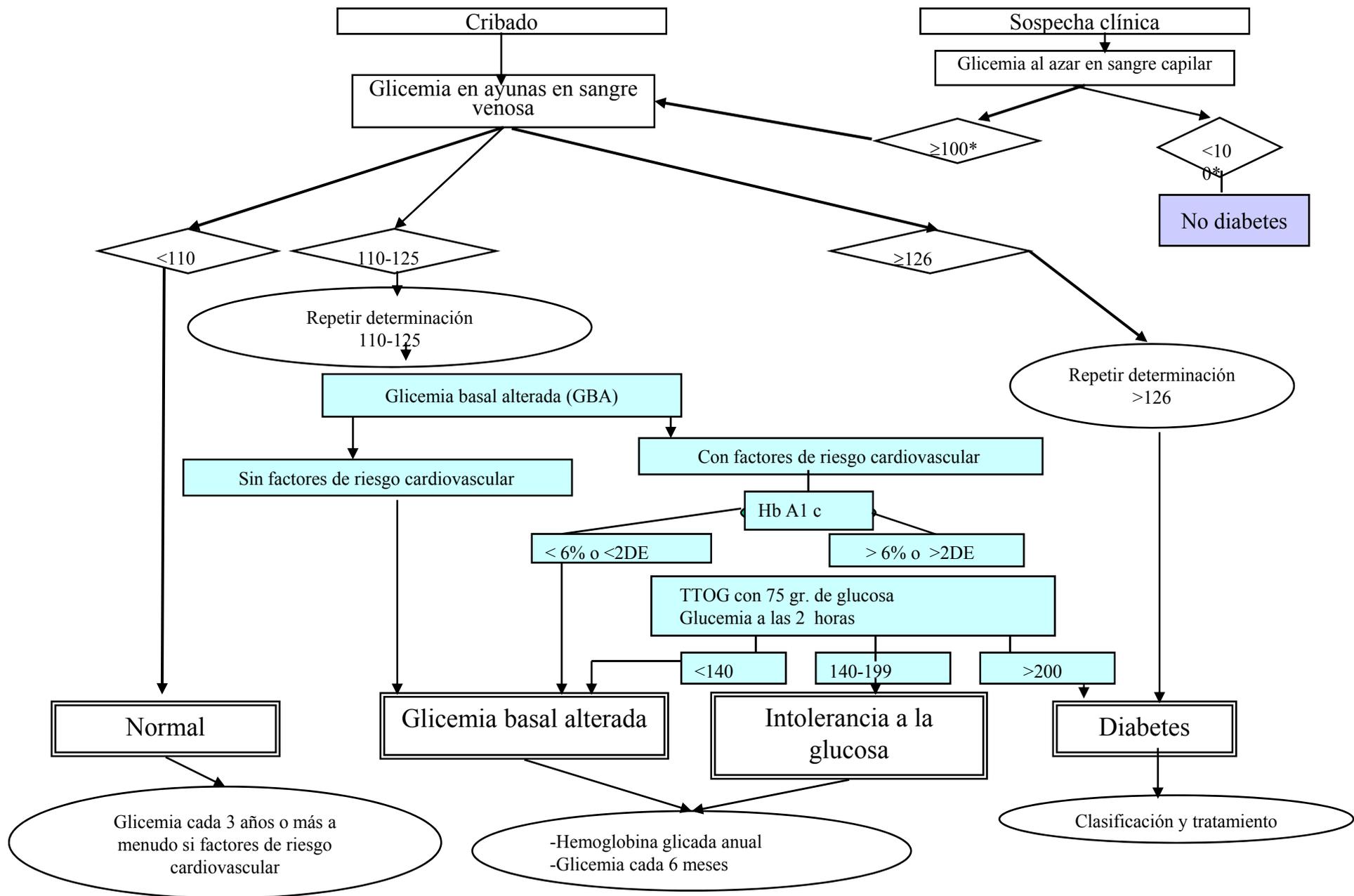
1. Anticuerpos anti-receptor de la insulina
2. Sdre. del hombre rígido (*stiff man*)
3. Otros

H. Otros Sdres genéticos

1. Sdre de Down
2. Sdre de Klinefelter
3. Sdre de Turner
4. Porfirias
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington
7. Distrofia miotónica
8. Sdre de Lawrence-Moon-Biedl
9. Sdre de Prader-Willi
10. Sdre de Wolfram



Tomado de la Guía del GEDAPS
2000.



*Si hiperglicemia inequívoca con descompensación metabólica aguda debe considerarse directamente el diagnóstico de diabetes.

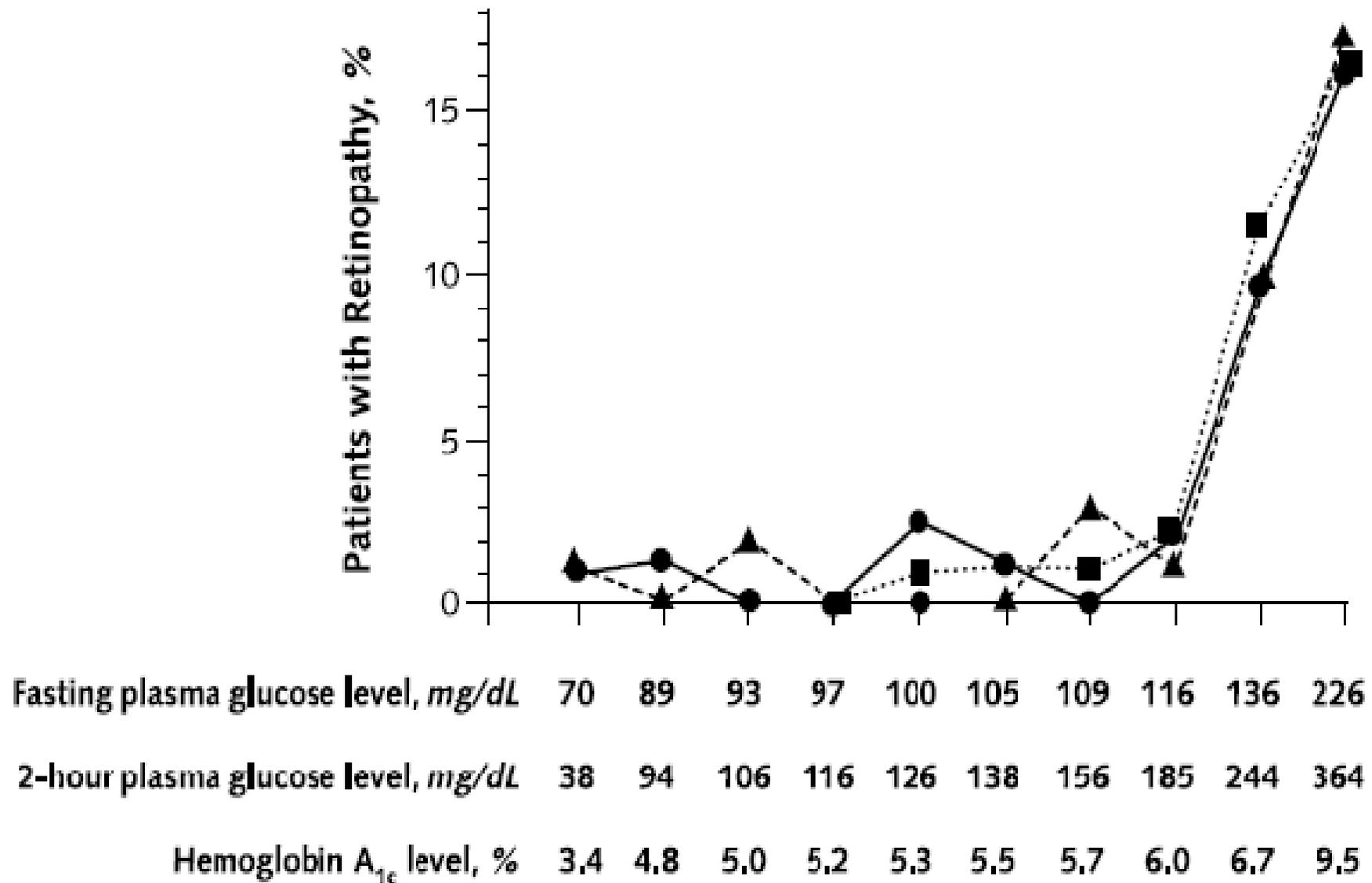
La glucemia es:

- una *variable continua*
- *La dificultad estriba en donde se hace el punto de corte o umbral diagnóstico.*
- *El actual umbral se calculó a partir de poblaciones egipcias, indios Pyma y americanos, en función de la aparición de la retinopatía diabética*

(ADA, 1997)



Figure 2. Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of values on tests for fasting plasma glucose (circles), oral glucose tolerance (squares), and hemoglobin A_{1c} (triangles).



Métodos de diagnóstico:

La glucemia en ayunas (GB) es el método de elección para su aplicación en la práctica clínica por ser :

preciso,
de bajo coste,
reproducible
y de fácil aplicación.

Tests of Glycemia for the Diagnosis of Type 2

Diabetes Mellitus. R. Graham Barr, MD, MPH; David M. Nathan, MD; James B. Meigs, MD, MPH; and Daniel E. Singer, MD. *Ann Intern Med.* 2002

- ¿Cuales son los coeficientes de variación intra-individual de la glucemia basal y del TTOG?

- GB 6,4%-11,4%
- TTOG 14,3%-16,7%

La HbA1c tiene una excelente fiabilidad:

- El coeficiente intra-individual de variación es del
 - 4.2% en personas con diabetes
 - 1,4 % en personas sin diabetes
- Los niveles de HbA1c también predicen las complicaciones específicas de la diabetes y la mortalidad.

Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España. Avances en Diabetol. 2009

En septiembre de 2007 fue publicado un documento de consenso por parte de la American Diabetes Association (ADA), la International Diabetes Federation (IDF), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), donde se recogen los distintos puntos de acuerdo acerca de la estandarización global y la emisión de resultados analíticos de HbA1c.

Se acordó utilizar el método propuesto por la IFCC para calibrar las distintas técnicas de determinación de HbA1c.

Objetivos clínicos

IFCC (mmol/mol)	NGSP/DCCT (%)
86	10,0
75	9,0
64	8,0
53	7,0
42	6,0
31	5,0
20	4,0

Caso 2: Chica de 19 años con antecedentes familiares de diabetes (madre, tía y abuelo maternos) y personales sin interés.

En analítica de rutina se detecta glucemia basal en plasma venoso (GB) = 159 mg/dl.

Se repite la determinación en un día diferente:

GB = 147 mg/dl.

Talla = 177 cm.

Peso = 86 Kg.

¿Otras pruebas diagnósticas?

¿Diagnóstico?

¿Tratamiento?

Caso 2: Chica de 19 años con antecedentes familiares de diabetes...

A pesar de la edad del inicio de la diabetes, el tipo de debut, la ausencia de cetosis y de pérdida de peso, y la fuerte agregación familiar, no sugieren en absoluto una diabetes tipo 1 caracterizado por un déficit severo de insulina.

Se trata de una forma genética conocida anteriormente por **MODY**, de inicio en la adolescencia o juventud, con antecedentes familiares intensos (dos o más familiares diagnosticados antes de los 25 años) incluida hasta hace poco en la diabetes tipo 2 y actualmente en el grupo de tipos específicos de diabetes.

Tabla 2. Clasificación de la Diabetes Mellitus

I.- DIABETES tipo 1

1. De causa inmunológica
2. Idiopática

II.- DIABETES tipo 2

III.- OTROS TIPOS ESPECÍFICOS

- A) Defectos genéticos de la función beta
- B) Defectos genéticos en la acción de la insulina
- C) Enfermedades del páncreas exocrino
- D) Endocrinopatías
- E) Inducidas por fármacos
- F) Infecciones
- G) Formas infrecuentes de origen inmune
- H) Otros Síndromes genéticos

IV.- DIABETES GESTACIONAL

Caso 3: Paciente de 49 años que consulta por pérdida de 8 kg. de peso en los últimos 3 meses, poliuria, sed intensa, astenia y adinamia.

No tiene antecedentes familiares de diabetes.

Se le practica glucemia capilar donde aparece una glicemia de 377 mg/dl. Es hipertenso y sigue tratamiento con Clortalidona. La cetonuria es positiva.

Actualmente pesa 55 kg. y mide 163 cm.

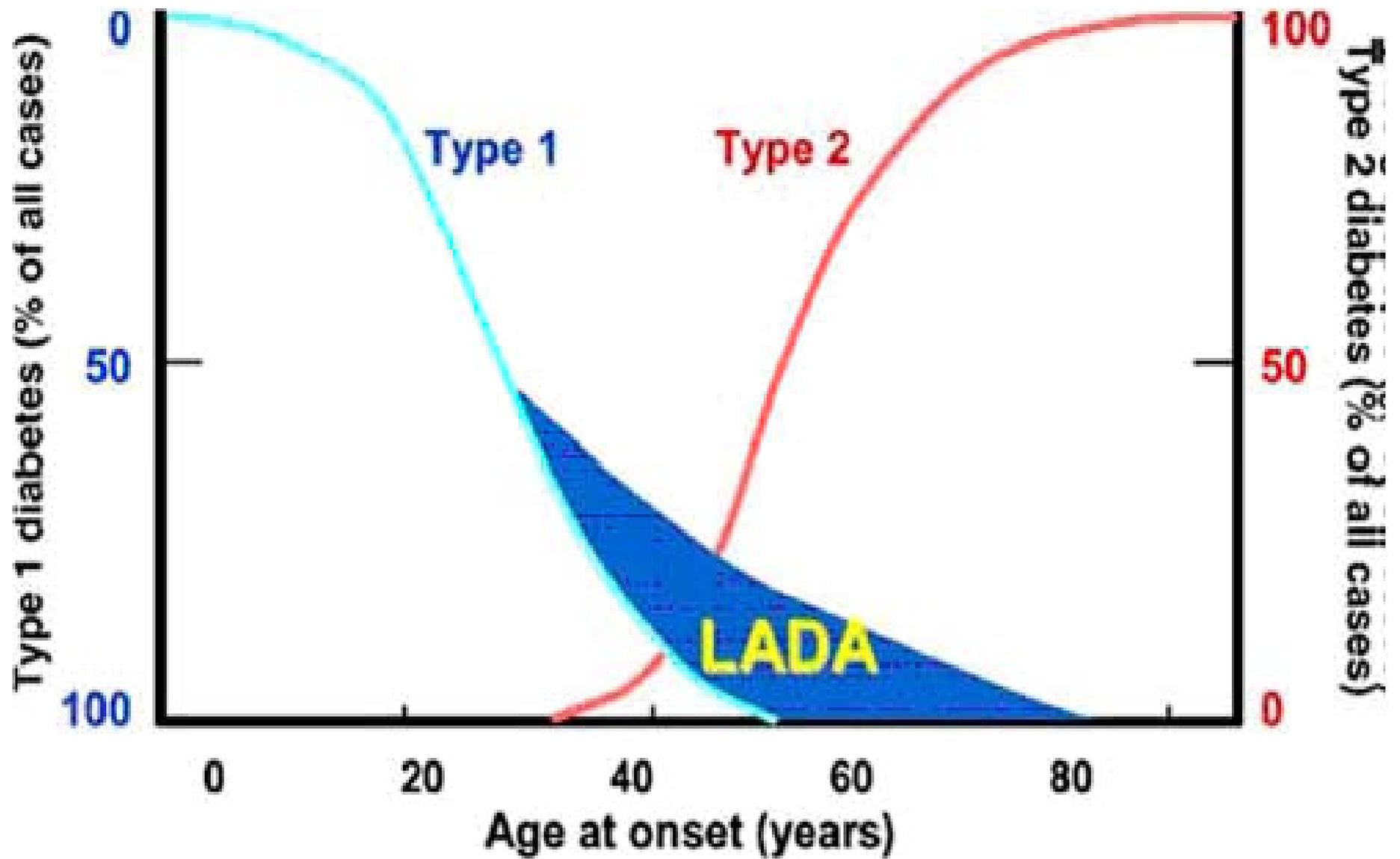
¿Qué otras pruebas pedirías?

¿Diagnóstico?

¿Tratamiento?

Caso 3: Paciente de 49 años que consulta por pérdida de 8 kg. de peso...

- Se trata de un debut de diabetes tipo 1 de inicio en la edad adulta conocido como LADA (diabetes autoinmune latente del adulto).
- Afecta habitualmente a individuos de 30 a 50 años, delgados y en general sin antecedentes de diabetes.
- Presentan marcadores autoinmunes (GAD) y pueden progresar rápidamente a insulinopenia severa por lo que se aconseja en estos casos no demorar la insulinización, aunque también pueden controlarse con fármacos.



CRITERIOS SOSPECHA DE LADA

- Edad < 50 años
- Síntomas cardinales
- Índice de masa corporal < 25
- Historia personal enfermedad autoinmune HLA DR3-DR4
- Historia familiar enfermedad autoinmune HLA DR3-DR4

≥ 2 ítems 90 % sensibilidad, 71 % especificidad: alto riesgo LADA
≤ 1 ítem VPN 99 %: bajo riesgo LADA

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo LADA presentan al menos dos de las características fenotípicas analizadas en el estudio de Furlanos (edad menor de 50 años, síntomas cardinales de diabetes, índice de masa corporal < 25 , historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes ligadas al complejo HLA DR3-DR4).

La presencia de **al menos dos de estas condiciones** clínicas justificaría la realización de **anticuerpos anti-GAD** y podría incrementar la identificación de diabetes autoinmune y mejorar, por tanto, el manejo clínico de esta enfermedad.

Caso 4: Mujer de 63 años que hace 5 días presento fiebre (38°) y síndrome urinario.

Acude al servicio de urgencias del hospital, por la noche (23 horas).

Analítica:

Glucemia 192 mg/dl.

Sedimento urinario: leucocituria y una tinción de Gram fue positiva para bacilo Gram-.

Se le diagnostica infección urinaria y diabetes.

Se le prescribe tratamiento antibiótico e insulina (NPH 0-10-0).

Desde hace 2 días ya no presenta fiebre ni molestias urinarias.

Acude a la consulta para control de su diabetes y ajuste del tratamiento.

En los análisis preoperatorios (colecistectomía) efectuados hace 1 año la glucemia fue de 107 mg/dl.

No tiene antecedentes obstétricos patológicos.

**Exploración: peso 72,4 kg,
 talla 157cm.**

Resto de la exploración normal.

Actitud diagnóstica y tratamiento.

Caso 4: Mujer de 63 años que hace 5 días presenta fiebre...

- Una glucemia al azar se puede considerar diagnóstica de diabetes si cumple dos condiciones: presencia de sintomatología típica de diabetes (poliuria, polidipsia y polifagia) y cifras de glucemia plasmática venosa iguales o superiores a 200 mg/dl, situación que no se cumple en este caso.
- La glucemia normal de hace 1 año, y la presencia de una infección intercurrente pueden explicar la glucemia postprandial elevada que podemos etiquetar de secundaria a la infección, y que en función de una nueva glucemia basal o sobrecarga de glucosa (TTOG) nos permitirá una clasificación final como GBA o Intolerante a la glucosa (ITG) según el método utilizado.

Caso 5. Mujer de 36 años de edad, con antecedentes de diabetes gestacional que acude a nuestra consulta con un nuevo embarazo en el 2º mes de la gestación y nos pide nuestra opinión acerca de

¿Qué tiene que hacer?

Tras el primer parto se efectuó una sobrecarga de glucosa con 75 gr. con un resultado de 150 mg/dl a las 2 horas. Tiene un IMC de 29, y una P.A. de 130/86 mm. La glicemia capilar practicada en la consulta es de 90 mg/dl.

¿Que pruebas solicitarías y cuando?

¿Qué dieta recomendarías?

¿Cuáles son los objetivos metabólicos en la diabetes gestacional?

Después del parto, ¿que controles harías y con qué periodicidad?

En primer lugar a las seis semanas después del parto o al finalizar la lactancia se efectuará una sobrecarga estándar con 75 gr. para reclasificar a la paciente (intolerante, diabética o *normal*) Posteriormente si ha sido normal, efectuaremos prevención primaria (dieta hipocalórica, ejercicio y prevención factores riesgo cardiovascular) y un seguimiento con glucemias basales cada año.

Si corresponde a otras categorías diagnósticas ya sabemos que controles requieren.

¿Que pruebas solicitarías y cuando?

En mujeres con factores de riesgo, se debe solicitar un test de O'Sullivan en la 1ª visita del embarazo.

Si es normal, a las 24-28 semanas se repetirá el mismo test o directamente se solicitará el test de tolerancia con 100 mg de 3 horas si tiene 2 o más factores de riesgo .

¿Qué dieta recomendarías?

Hipocalórica, pero moderada y fraccionada en varias ingestas (5 o 6) para evitar la tendencia a la cetosis propia del embarazo

Tras el 1er parto se efectuó una sobrecarga de glucosa con 75 gr. con un resultado de 150 mg/dl a las 2 horas.

Tiene un IMC de 29, y una T.A. de 130/86 mm.

La glicemia capilar practicada en la consulta es de 90.

¿Cuáles son los objetivos metabólicos en la diabetes gestacional?

Glucemias basales < 90

Posprandiales a las 2 h < 120 y a la hora < 140 , evitando las hipoglicemias y la cetosis.

La Hb glicosilada se mantendrá en $x \pm 2$ DS (6,5)

