

Curso Diagnóstico de laboratorio en la Clínica Médica de hoy

**Clase: Aportes del laboratorio al diagnóstico de
Diabetes Mellitus**

24/04/2018

Bioq. Juan Carroza

Diabetes (ADA)



Clasificación

- **DM1** (destrucción de células beta que lleva a deficiencia absoluta de insulina)
- **DM2** (defecto progresivo en la secreción de insulina, asociado a aumento en la resistencia a la insulina);
- **Diabetes gestacional** (diagnosticada *durante el embarazo*, que no cumple criterios posteriores de diabetes)
- Otros como los causados por defectos genéticos en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de insulina, enfermedad del páncreas exócrino (fibrosis quística) o inducida por sustancias químicas o medicamentos (tratamiento de HIV/ después de trasplante de órgano).



Diabetes (ADA)



Diagnóstico

uno de los siguientes hace diagnóstico de DM2

- ✓ A1C > 6.5% ó
- ✓ Glucemia en ayunas > 126 mg/dL ó
- ✓ Glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral > 200 mg/dl ó
- ✓ Glucemia tomada aleatoriamente >200 mg/dL



HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbG)

Hemoglobinas en el adulto:

| Especie | Subespecie | Estructura | Azucar | Porcentaje |
|-------------------|------------|----------------------------------|---|------------|
| HbA0 | - | $\alpha_2\beta_2$ | ---- | >90% |
| HbA1 (rápidas) | HbA1a1 | $\alpha_2(\beta\text{-F-D-P})_2$ | Fructosa-1,6-bifosfato unida a la valina en Nt de la cadena β . | <1% |
| | HbA1a2 | $\alpha_2(\beta\text{-G-6-P})_2$ | Glucosa-6-fosfato unida a la valina en Nt de la cadena β . | <1% |
| | HbA1b | ? | | <1% |
| | HbA1c | $\alpha_2\beta_2$ | Glucosa unida a la valina en Nt de la cadena β . | 4-6% |
| | HbA1d | ? | ? | <0.1% |
| HbA2 | - | $\alpha_2\delta_2$ | ---- | 2-3% |
| HbF | - | $\alpha_2\gamma_2$ | ---- | 0.8-2% |

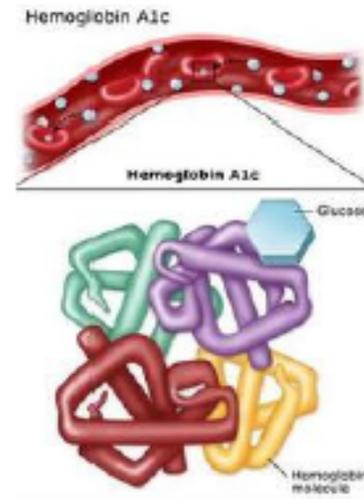
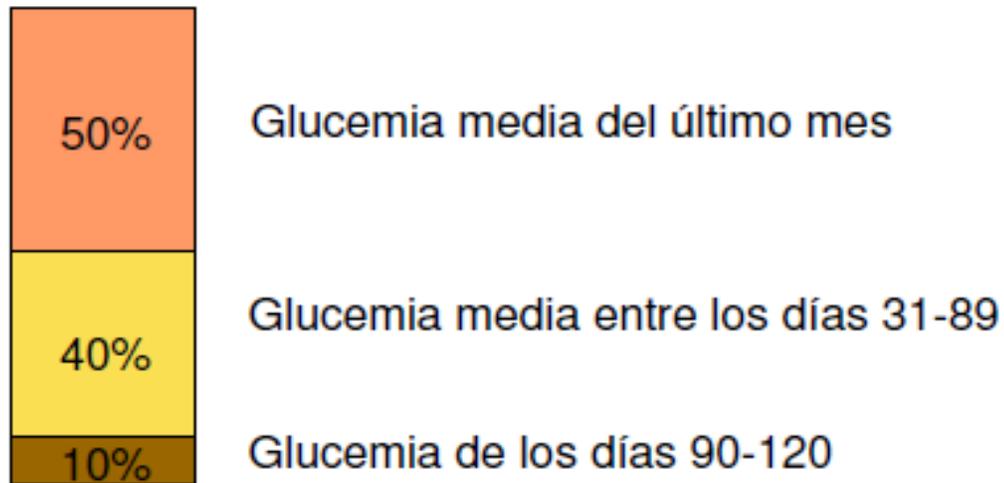


Vida media de la Hb glicosilada

=

Vida media del eritrocito

La concentración o el porcentaje de HbA1c se correlaciona con la glucosa media de los 120 días previos:



Otras proteínas glicosiladas

Fructosamina: proteínas séricas glicosiladas.

Albúmina glicosilada: vida media de 14-20 días.

❑ Los ensayos no están estandarizados

❑ No se han relacionado sus niveles con las complicaciones de la diabetes

❑ ¿Se deberían ajustar sus valores a la concentración total de albúmina?

○ Clínicamente superiores a la HbA1c en situaciones concretas:

○ Pacientes en hemodíalisis (EPO)

○ Insuficiencia renal crónica

○ Hemoglobinopatías severas.

❖ Su uso es necesario en circunstancias particulares.

❖ No deben de ser sustitutos rutinarios de la HbA1c.



Comparación de la HbA1c vs glucemia en ayunas en el diagnóstico

VENTAJAS

- ✓ Mejor índice de exposición a la glucemia
- ✓ Menor variabilidad biológica (2% vs 12-15%)
- ✓ Métodos estandarizados
- ✓ Mayor estabilidad
- ✓ No requiere ayuno
- ✓ Menor influencia por complicaciones agudas

INCONVENIENTES

- o Mayor coste
- o Interferencias:
 - o Hemoglobinopatias.
 - o Cambios en el recambio eritrocitario.
 - o Incremento con la edad y diferencias entre razas



Glicemia

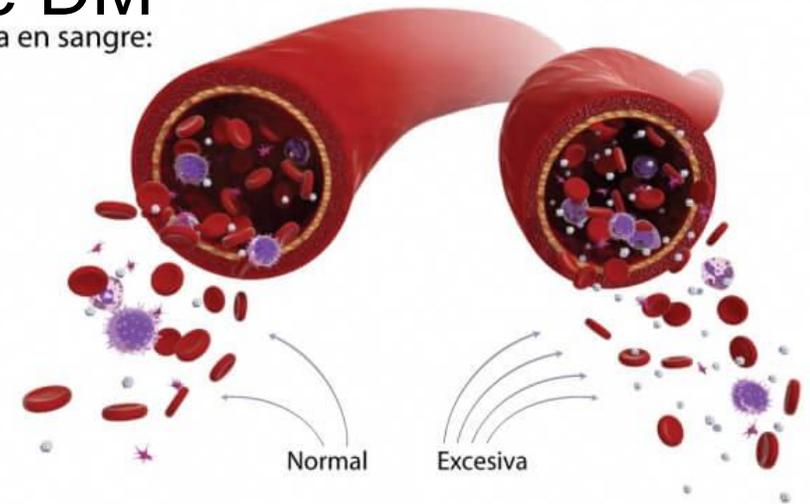
✓ Para la realización del exámen se recomiendan 8 hs de ayuno

Valores de referencia: 70-110 mg/dL

✓ Valores entre 110-126 mg/dL se consideran como una **Glucosa Alterada en ayuno.**

✓ A estos pacientes se les debe solicitar una Prueba de tolerancia Oral a la glucosa (PTOG) para descartar una posible DM

Glucosa en sangre:



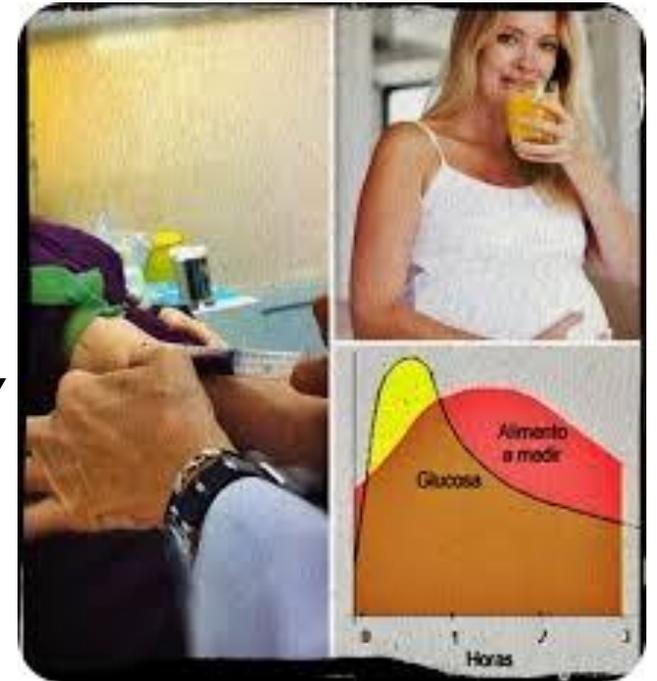
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Se realiza la prueba con 8hs de ayuno.

Se realizan extracciones de sangre: BASAL y 120' post ingesta de 75 g de Glucosa (en niños 1.75 g/kg peso hasta 75 g) diluída en 375 cc de líquido a tomar en 10'.

CURVA DE GLUCOSA: 0'-30'-60'-90'-120'-180'

Pueden hacerse dosajes de Insulina en todos los tiempos y recolección de orina (glucosuria).



Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Valores sanguíneos normales para una prueba de tolerancia oral a la glucosa (con 75 gr.):

- *Basal:* 70 a 105 mg/dL
- *1 hora:* menos de 200 mg/dL
- *2 horas:* menos de 140 mg/dL
- Entre 140 y 200 mg/dL se considera que existe **alteración en la tolerancia a la glucosa.**
- Un nivel por encima de **200 mg/dL** es un signo de Diabetes Mellitus.



Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Diabetes gestacional

Debe realizarse entre las **24-28 semanas** de gestación

Diabetes gestacional si:

- Glucosa en ayuno: 92 mg/dL (2 veces)
- Glucosa (a la 1hr): mayor a 180 mg/dL
- Glucosa (a las 2hs): mayor a 153 mg/dL

Se repite cuando hay factores de riesgo (**semanas 30-33**)

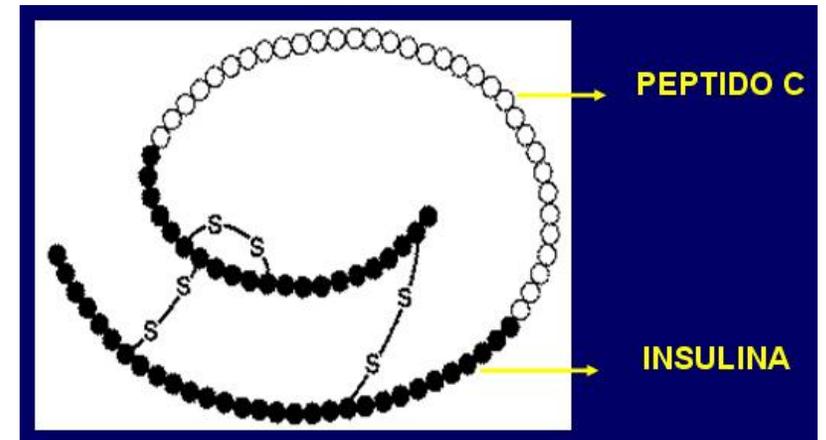


Insulina

Hormona polipeptídica sintetizada en células Beta de los Islotes de Langerhans como proinsulina (almacenada)

- ✓ Insulino resistencia
- ✓ Niveles de insulina en ayuno
- ✓ Insulina residual

VR: 2,6-25 $\mu\text{UI/ml}$



Insulinemia en ayunas ($\mu\text{U/mL}$) x glucemia en ayunas (mmol/L)

HOMA-IR = -----

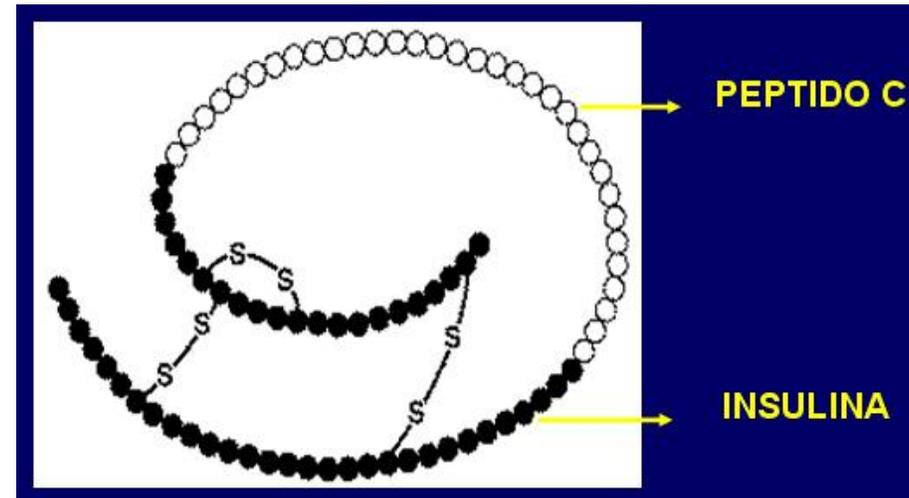
22,5

VR: menor 3,2

Péptido C

- ✓ Producto secundario de la activación de la Insulina
- ✓ Se produce en forma equimolar (1:1)
- ✓ Es útil para diferenciar la insulina endógena de la exógena en pacientes insulino dependientes

VR: 1,10-4,40 ng/mL



Microalbuminuria

- ✓ La microalbuminuria es un mensaje precoz del riñón acerca del estado del árbol vascular
- ✓ Marcador de enfermedad de pequeños vasos tanto en riñón como en corazón
- ✓ Indicador de lesión vascular
- ✓ Marcador precoz de **nefropatía diabética**
- ✓ Predictor de mortalidad cardiovascular



Definición de **Microalbuminuria**

Muestra: Orina

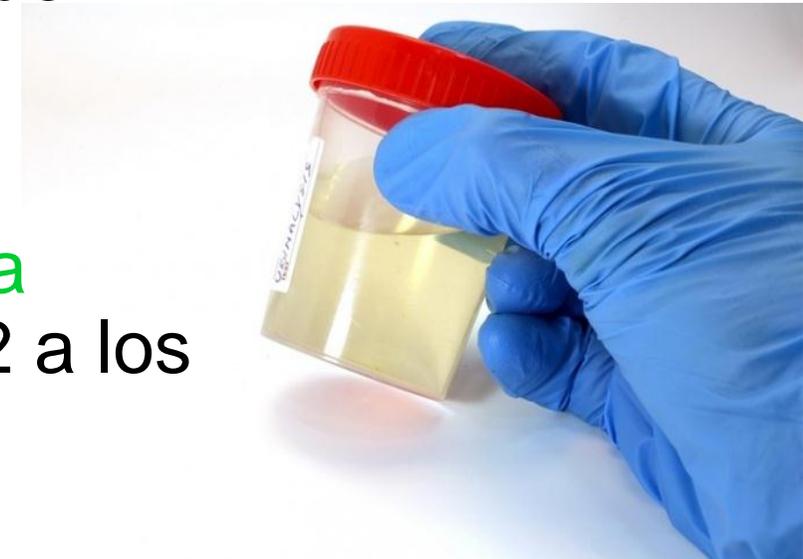


| Categoría | Orina 24hs mg | Orina aislada $\mu\text{g}/\text{mg}$ crea. |
|-----------------------|------------------|--|
| Normal | ≤ 30 | ≤ 20 |
| Micro- albuminuria | 30-300 | 20-300 |
| Proteinuria | ≥ 300 | ≥ 300 |



Microalbuminuria

- ✓ Se recomienda que los pacientes diabéticos tipo 2 deben ser sometidos a un screening para microalbuminuria ,al momento del diagnóstico de diabetes y en controles posteriores.
- ✓ La microalbuminuria progresa hacia **Proteinuria** franca hasta en un 50% de los diabéticos tipo 2 a los 5-10 años.



Condiciones que pueden influir en la Microalbuminuria

INCREMENTO

FIEBRE

EJERCICIO

>DIURESIS

DIURNO (25%+)

FLUJO VAG.

INF. VIAS U.

INCIERTO

IMC

EDAD

SEXO

REDUCCIÓN

RAZA BLANCA

AINE

FACTORES RIESGO

TASA INICIAL

CONTROL GLUCEMIA

RETINOPATIA D.

TABAQUISMO

DISLIPEMIA

*Variación biológica entre días de un 40-50%.

*Dos de tres muestras + en 6 meses.



Diabetes autoinmune

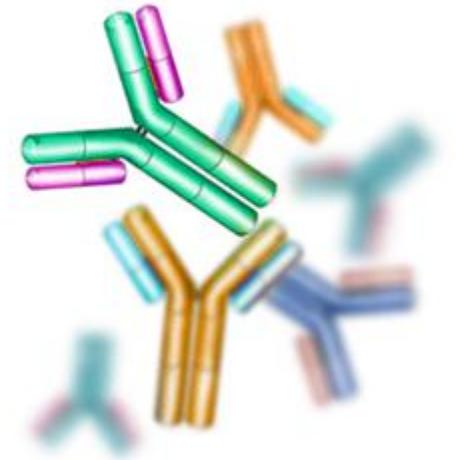
Enfermedad genética multifactorial causada por factores genéticos **predisponentes** y ambientales **desencadenantes**

Presentación

Edad infanto juvenil. DBT1 (CAD, insulino deficiencia)

Edad adulta. LADA (Diabetes autoinmune latente del adulto)

(Desarrollo lento, AA+, desencadenan en insulino dependencia)



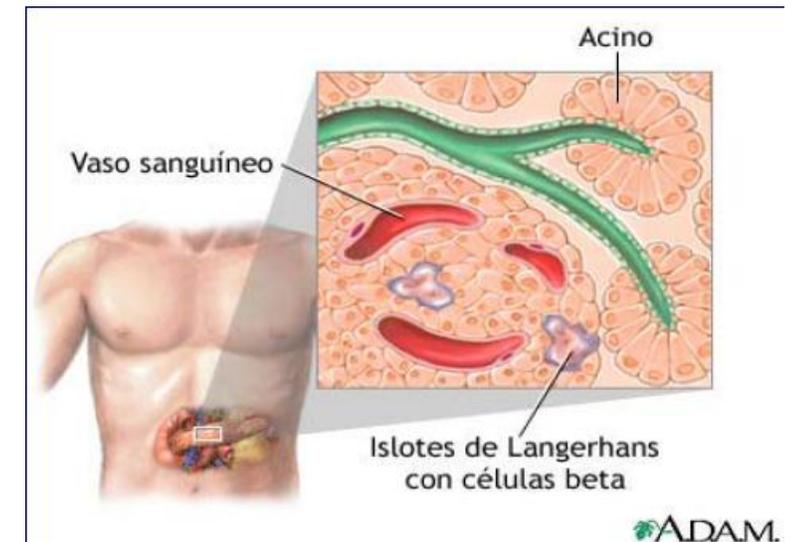
AUTOANTICUERPOS

ICA: Ac. anti-células de los islotes pancreáticos

Preceden en años la aparición de síntomas y pueden desaparecer a los 5 – 10 años del diagnóstico.

Están dirigidos contra distintos antígenos de las células de los islotes pancreáticos

- ✓ Sensibilidad: 70 a 90 % en niños
- ✓ Especificidad: 90 – 98 %
- ✓ Aparecen en 2 – 4 % de pacientes sanos
- ✓ Diferencian **Dbt tipo 1** de **Dbt tipo 2**



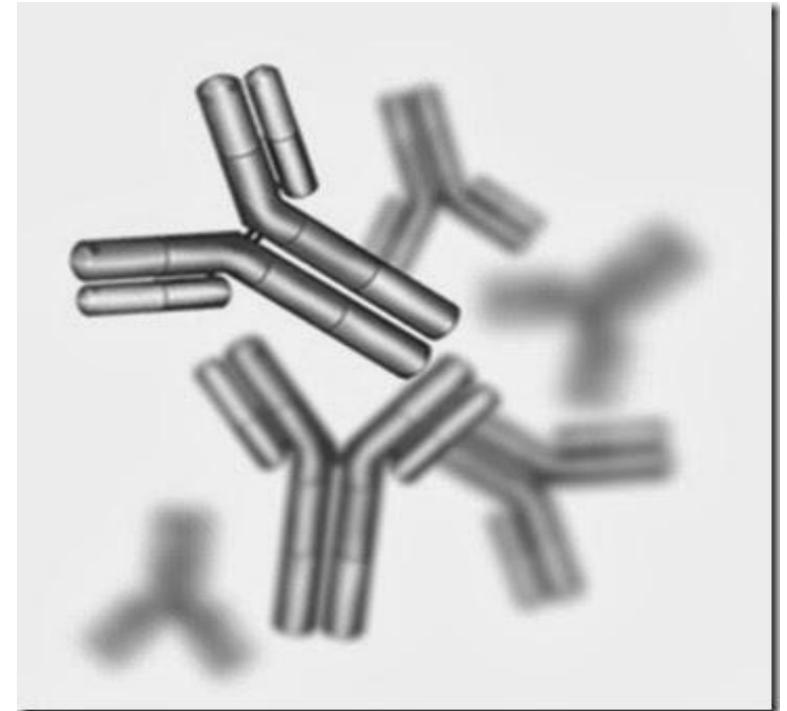
AUTOANTICUERPOS

Ac. Anti-GAD (GAD 64) Ac. anti-decarboxilasa del ácido glutámico

- ✓ No varían con la edad
- ✓ No decaen en el tiempo(mayor persistencia)
- ✓ Más sensible para la adolescencia y en LADA
- ✓ Puede aparecer en otras autoinmunes
- ✓ Aproximadamente el 70% de los pacientes con DM1 de inicio los presentan y sus niveles son estables después de 10 años del diagnóstico.

Ac. Anti-Insulina (IAA)

- ✓ Correlación inversa con la edad
- ✓ Mayor prevalencia en pacientes que debutan a edades más tempranas.
- ✓ Se relacionan con los ICA. La asociación de ambos predice mejor la insulinopenia y la destrucción pancreática.



AUTOANTICUERPOS

IA-2 o ICA 512 (Ac. Anti-tirosina fosfatasa pancreática de membrana)

- ✓ Pertenece al grupo de los ICA
- ✓ Puede dar positivo en pacientes sin anti-GAD o sin ICA.
- ✓ Aparecen en el 60% de los pacientes con DM1.

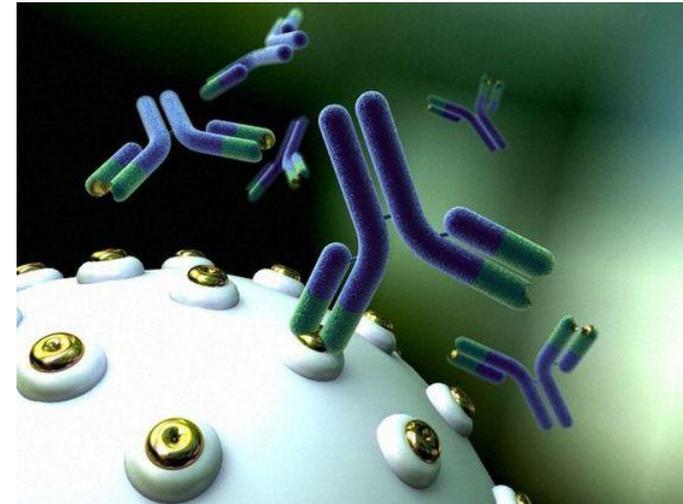
La presencia de ICA, anti-GAD e IAA juntos implica una probabilidad del 100% de desarrollo de DM1.



AUTOANTICUERPOS

UTILIDAD

- ✓ Permiten la predicción de la DM1 y la tipificación de la diabetes autoinmune en su inicio
- ✓ Se postula que los pacientes LADA (**Diabetes autoinmune latente del adulto**) con múltiples autoanticuerpos positivos y/o niveles altos de éstos tienen un fenotipo similar a los DM1.
- ✓ Aquellos con niveles bajos de anti-GAD, tienen características clínicas similares a DM2, siendo independientes de la insulina durante varios años.



Estudios moleculares

UTILIDAD

La presencia de determinadas mutaciones indican una mayor predisposición genética a desarrollar diabetes

Tipificación del gen HLA II DQB1

Metodología: PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)

Se detecta una mutación en el gen que produce la ausencia de un AA (Asp 57)

La presencia de la mutación se observa en el 85% de paciente DBT AI



Estudios moleculares

Diabetes tipo MODY Defectos genéticos en células Beta (secreción)

(Diabetes del adulto de comienzo juvenil)

Características (13 sub-tipos de MODY)

- Hiperglucemias antes de los 25 años
- Sin CAD
- No requieren insulina
- HOMA menor 3,2 (sin obesidad)
- AA negativos



Estudios moleculares

Diabetes tipo MODY Defectos genéticos en células Beta (secreción)

(Diabetes del adulto de comienzo juvenil)

Metodología diagnóstica: PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)

- Mutación HNF-1 α (Factor nuclear de hepatocitos 1 α)
- Mutación GCK (glucoquinasa)
- Secuenciación

Es importante la diferenciación con las DBT T1/T2 para así poder realizar un tratamiento médico específico



Enfermedades autoinmunes asociadas a DBT tipo 1

Enf. Tiroideas Autoinmunes

- ✓ Enf. Hashimoto
 - ✓ Enf. De Graves
- Ac. Anti-TPO
Ac. Anti-TG

Enf. Celíaca

- Ac. Anti-transglutaminasa
- Ac. Anti-PGD

Enf. Adisson

- Ac. Anti 21-hidroxilasa

“La importancia del estudio de éstas Enfermedades Autoinmunes asociadas, radica en establecer un objetivo terapéutico encaminado a la prevención de la enfermedad”



Gracias por su atención

