

# Diabetes mellitus: cómo se manifiesta, cómo evoluciona y cómo se complica



Con frecuencia, los síntomas de la diabetes se desencadenan por alguna condición precipitante, como el estrés, alguna alteración emocional o afectiva, una infección bacteriana o viral, un traumatismo o el dolor, entre otros.

Miguel Ángel Guillén González

**T**odos hemos oído hablar acerca de la diabetes, y definitivamente conocemos a alguien que la tiene o somos nosotros quienes la padecemos, pero ¿qué sabemos de ella? Veamos.

## ¿QUÉ ES LA DIABETES MELLITUS?

La diabetes mellitus es un conjunto de alteraciones crónicas de la salud, caracterizadas por cierta elevación del nivel de un azúcar, la glucosa, en la sangre (condición conocida como *hiperglucemia*). Estas alteraciones, con el tiempo, producen lesiones características en los ojos, los riñones, las arterias y los nervios, y se trata de lesiones que llegan a incapacitar al paciente y a provocarle finalmente la muerte. Las causas de la hiperglucemia son o bien la ausencia, o bien la deficiente producción de la hormona insulina, a lo que se une la dismi-

nución en la respuesta del cuerpo a la misma y todas aquellas condiciones que aumentan la producción o que disminuyen la utilización corporal de la glucosa. En todo caso, la hiperglucemia surge como consecuencia de determinada deficiencia en los mecanismos que hacen posible, o que regulan la utilización de la glucosa en el organismo.

## ¿CUÁNTOS TIPOS DE DIABETES HAY?

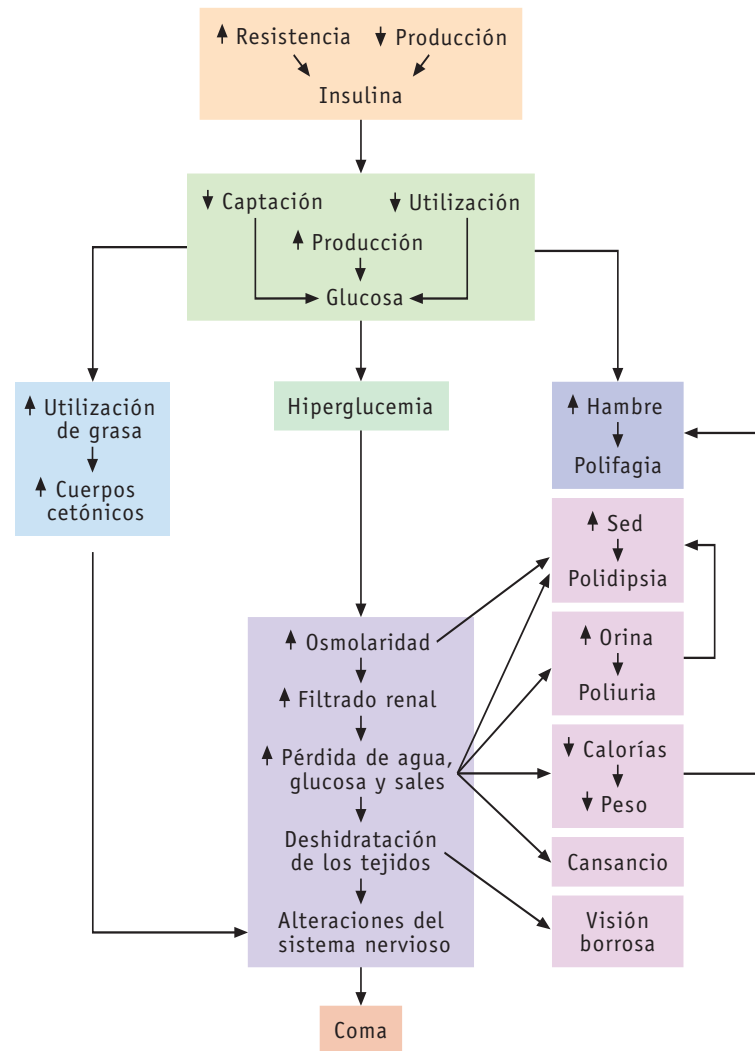
La diabetes mellitus no es una entidad clínica homogénea, sino que agrupa varios trastornos, entre los que destacan, por su frecuencia e importancia, la llamada diabetes tipo 1, conocida anteriormente como diabetes juvenil; la diabetes tipo 2, antes llamada del adulto; la diabetes gestacional, que se observa en las mujeres embarazadas, y otros tipos de diabetes secundarias, en las que se conoce cuál es el defecto en la utilización de insulina, como la diabetes tipo adulto que se presenta en jóvenes; otra es la que padecen quienes tuvieron pancreatitis, y otra más que se observa en personas que consumen o que producen dosis elevadas de cortisona o sus derivados.

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA DIABETES?

Muchos de nosotros hemos oído alguna vez al médico o a alguna persona con conocimientos de medicina decir que en la diabetes, los pacientes experimentan *poliuria*, *polidipsia* y *polifagia* y que por esta razón se la conoce como *la enfermedad de las tres "pes"*. Quizá también sabemos o hemos observado que los pacientes diabéticos adelgazan, se deshidratan y frecuentemente se quejan de visión borrosa. Más aún, sabemos que algunos de estos pacientes llegan a caer en un estado de coma que les puede provocar la muerte, y que todos ellos, con el correr de los años, van a tener algunas complicaciones que los pueden limitar o hacer morir. Veamos qué son estos síntomas y cómo se producen.

Los síntomas de la diabetes mellitus, en todos sus tipos, dependen de los niveles de glucosa en la sangre (Figura 1). Cuando las células del cuerpo no utilizan la glucosa, aumenta el número de moléculas de este azúcar en los vasos sanguíneos. Esto provoca, a causa del fenómeno de la *ósmosis* (el paso de agua de un compartimiento, en el que hay menos concentración de sustancias disueltas, a otro en el que hay mayor concentración), que agua proveniente de los espacios circundantes (los que se hallan entre los capilares sanguíneos y las células) entre en la sangre. Por desgracia, la salida de agua de los espacios circundantes provoca, a su vez, una salida compensatoria de parte de ese líquido, pero ahora del que está en el interior de las células de los tejidos cercanos; y esa compensación causa en última instancia deshidratación celular.

Como consecuencia del incremento en el volumen dentro de los vasos sanguíneos, provocado por los movimientos de agua señalados, la presión arterial aumenta y fuerza a los riñones, encargados de producir la orina, a filtrar más agua y más glucosa. Normalmente, el riñón reabsorbe la glucosa que logra filtrarse de la sangre a la orina. Pero cuando la concentración de glucosa en la sangre aumenta, llega a rebasarse la capacidad del riñón para reabsorber hacia la sangre la glucosa que se filtra. Esta glucosa residual dentro de los túbulos renales hace



**Figura 1.** Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus. Obsérvese cómo la hiperglucemia, provocada por trastornos en la acción de la insulina por las alteraciones en la captación, la utilización o la producción de la glucosa, es responsable de los síntomas que se observan en los pacientes diabéticos. Las diferencias entre los diabéticos tipo 1 y tipo 2 son cuantitativas, más que cualitativas.



**En la diabetes, los pacientes experimentan *poliuria, polidipsia y polifagia***

que el agua de los espacios que están fuera de los túbulos fluya hacia su interior y finalmente se elimine junto con la glucosa, provocando en la persona afectada aumento en el número y en el volumen de sus micciones (la famosa poliuria), así como la presencia de glucosa en su orina (glucosuria).

La pérdida de agua provocada por la hiperglucemia estimula el llamado *centro de la sed* en el cerebro, haciendo que la persona aumente la cantidad de agua que bebe y la frecuencia con la que lo hace (condición llamada polidipsia). No obstante, el paciente sigue deshidratado, pues las pérdidas de líquidos sobrepasan las cantidades que consume. Por otro lado, la deficiente utilización de la glucosa en algunas regiones del cerebro, como el llamado núcleo ventromediano del hipotálamo, despierta el apetito del paciente, que se ve impelido a incrementar la cantidad y la frecuencia de sus comidas (polifagia, la tercera de las “tres pes”).

A pesar de la mayor ingestión de alimentos, el paciente experimenta pérdida de peso como consecuencia de la pérdida de glucosa por la orina (que puede equivaler a la cantidad de 500 a 1 500 calorías o más por día) y al uso de sus grasas corporales como fuente alterna de energía.

Además, esta pérdida de calorías, sumada a los cambios en la concentración de sales (electrólitos) en el cuerpo, provoca estado de cansancio y fatiga. Finalmente, la deshidratación de los tejidos, y particularmente del cristalino, la lente del ojo, hace que el paciente experimente visión borrosa a la distancia y mejore su visión cercana.

Cuando la hiperglucemia es muy elevada, como ocurre con mayor frecuencia en la diabetes tipo 1, la deshidratación, la pérdida de electrolitos y la aparición en la sangre de ciertas sustancias ácidas llamadas *cuerpos cetónicos*, derivadas de la utilización preferencial de la grasa corporal como fuente de energía, alteran las funciones del sistema nervioso, y llegan a producir somnolencia, estupor y coma, lo que se considera una complicación aguda de la enfermedad (Figura 1).

### **¿A QUÉ SE DEBE Y CÓMO SURGE LA DIABETES MELLITUS?**

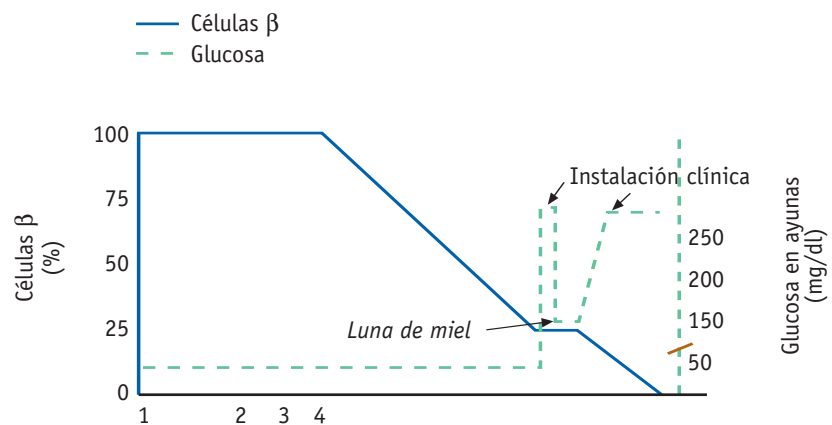
Las causas que originan la diabetes varían de acuerdo con su tipo. La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad hereditaria, que se caracteriza por cierta alteración en la respuesta del sistema inmunitario, que se encarga de mantener nuestra identidad, eliminando todo lo extraño a nuestro organismo. Esta condición lo predispone a dar una respuesta anormal de autoin-

munidad en la que se forman anticuerpos que destruirán rápida o lentamente las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas, a cuyo cargo corre la producción de insulina de los pacientes afectados. Cuando se ha perdido el 90% de dichas células, se inician los síntomas, que la mayoría de las veces son tan aparatosos que frecuentemente el paciente es diagnosticado en estado de coma (Figura 2).

Con frecuencia, el inicio de los síntomas de la enfermedad es desencadenado por alguna condición precipitante, como el estrés, alguna alteración emocional o afectiva, una infección bacteriana o viral, un traumatismo o el dolor, entre otros. Resulta interesante que en estos pacientes, al desaparecer la condición precipitante, no obstante que la producción de insulina es insuficiente y que el número de células  $\beta$  es escaso, hay cierta mejoría del estado metabólico y de los síntomas, por un periodo que varía de horas a meses, y al que se le ha denominado *luna de miel*. Sin embargo, posteriormente, los requerimientos de insulina aumentan y reaparecen los síntomas. Desde el inicio de los síntomas, la mayoría de los pacientes muestran ya anticuerpos en contra de la enzima *descarboxilasa glutámica*, presente en las células  $\beta$  productoras de insulina; en contra de los islotes en su conjunto y en contra de la insulina misma (Figura 2).

La diabetes tipo 2 es también una enfermedad hereditaria, pero a diferencia de la diabetes tipo 1, los factores genéticos son de mayor peso que los ambientales, y la tendencia familiar llega a ser del 60 al 90% (véase el artículo “La genética de la diabetes” de María Teresa Tusié Luna en este mismo número de *Ciencia*). Sin embargo, esta predisposición por sí sola no es suficiente, pues se requieren otros factores que desencadenen la enfermedad (véase también el artículo “La diabetes y el mexicano: un reto para la salud pública” de Mauricio Hernández-Ávila y Gustavo Olaíz Fernández en este número de *Ciencia*). Los más frecuentes son la edad, los embarazos continuos, la obesidad, la elevación crónica de hormonas antagónicas a la insulina, o el empleo de ciertos medicamentos. Estos factores de riesgo, por un periodo variable, que va de semanas a

## La deficiente utilización de la glucosa despierta el apetito del paciente



1. Herencia
2. Antígenos: albúmina bovina, *Coxsackie*, rubéola, parotiditis, etc.
3. Respuesta autoinmune: anticuerpos contra islotes, insulina, células  $\beta$ , descarboxilasa glutámica
4. Se inicia la destrucción de las células  $\beta$

**Figura 2.** Evolución preclínica y clínica de la diabetes mellitus tipo 1. Aquí se muestra la disminución en el número de células  $\beta$  del páncreas en función de diversos factores que caracterizan a la enfermedad. Nótese que a pesar de la carga genética anormal del paciente, el número de células  $\beta$  y los niveles de glucosa sanguínea sólo se alteran hasta que aparecen autoanticuerpos. Obsérvese asimismo que la destrucción celular se detiene y los niveles de glucosa se normalizan durante la *luna de miel*. Los números del 1 al 4 indican el momento en el que actúan las distintas fases de la diabetes. La escala a la derecha de la figura marca la concentración de glucosa (110-125 mg/dl), que aunque es aún normal, ya indica posible alteración en el sujeto. Esta concentración se considera el umbral para la diabetes, pues cuando la glucosa rebasa los 126 mg/dl en el plasma sanguíneo de un individuo se establece el diagnóstico de esta enfermedad.

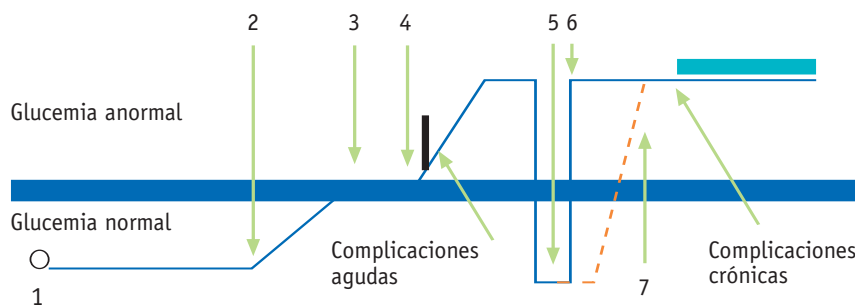
## A veces hay cierta mejoría del estado metabólico y de los síntomas en el periodo llamado *luna de miel*

años, originan hiperglucemias moderadas (aumentos de la concentración de glucosa en la sangre) que no llegan a producir síntomas. Sin embargo, en un momento dado, la presencia de un factor precipitante como las infecciones, con mayor frecuencia, u otro tipo de estrés, hará que la hiperglucemia aumente, lo que producirá síntomas muy notorios acompañados en ocasiones de deshidratación grave y coma. Posteriormente puede presentarse un periodo variable de adaptación, con disminución o desaparición de los síntomas, seguido de otro periodo de hiperglucemia acompañado de síntomas (Figura 3). Esta forma de presentación ondulante (síntomas, mejoría, síntomas y adaptación a los síntomas) hace que el paciente no tome en serio la enfermedad, y se presta a que los charlatanes, empleando sustancias que no son útiles, “curen” aparentemente a los enfermos diabéticos.

### ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES TARDÍAS DE LA DIABETES?

Una de las características más peculiares de la diabetes, independientemente de que sea tipo

1 o tipo 2, pero observada particularmente en la diabetes tipo 2 a consecuencia de su más larga evolución, es la de dar origen, usualmente después de años, a complicaciones que incapacitan al paciente y que frecuentemente lo llevan a la muerte. Aunque en principio estas alteraciones se pueden presentar en cualquier parte del organismo, las regiones y órganos más frecuentemente afectados son la retina, el riñón, las arterias y los nervios, así como las extremidades inferiores, donde se produce el llamado *pie diabético* (Cuadro 1). Tales complicaciones tardías se presentan, en un alto porcentaje de los pacientes, cuando la hiperglucemia se ha mantenido en forma constante y sostenida por arriba de 200 mg/dl. Sin embargo, en estudios llevados a cabo en poblaciones con alto riesgo para el desarrollo de la diabetes, los individuos con concentraciones constantes de glucosa de 126 mg/dl muestran ya complicaciones tardías en el 2 a 3% de los casos. Ha sido observado, asimismo, en otros estudios, que pacientes con concentraciones plasmáticas de glucosa de 120 a 130 mg/dl presentan, entre el 10 al 30% de los casos, alteración de la retina que les afecta la visión.



1. Predisposición genética
2. Factores precipitantes (obesidad, inactividad, embarazo)
3. Glucosa normal en ayuno (110-125mg/dl); prueba de tolerancia a la glucosa anormal
4. Factor desencadenante
5. Remisión
6. Reinstalación temprana
7. Reinstalación tardía

**Figura 3.** Evolución preclínica y clínica de la diabetes mellitus tipo 2. Obsérvese que en este tipo de pacientes existen componentes genéticos y ambientales (factores precipitantes y desencadenantes) que interactúan entre sí para desencadenar la diabetes. Obsérvese asimismo el carácter ondulante que sigue el curso de la enfermedad.

La edad a la que se presenta la diabetes y su tiempo de evolución son también importantes en la forma y en la severidad de sus complicaciones tardías. De acuerdo con esto, ha sido observado que la retinopatía está presente hasta en el 90% de los casos con 15 años de evolución. Igualmente, cuando la enfermedad se establece antes de los 30 años, la frecuencia es mucho más alta que cuando aparece posteriormente.

La lesión de riñón también se encuentra relacionada con las concentraciones de glucosa. La probabilidad de tener esta complicación es cuatro veces más grande cuando la concentración de hemoglobina glucosilada (que se forma al reaccionar la glucosa sanguínea con la hemoglobina de los glóbulos rojos) es mayor de 9.6%. Las alteraciones de riñón se elevan aún más (nueve veces) cuando el porcentaje de hemoglobina glucosilada ha aumentado a 12.1%. El tiempo de evolución de la diabetes es también importante, pues algunas alteraciones renales se encuentran en el 20% de los casos con 15 años de evolución, y en el 35% en los que tienen 34 años de ser diabéticos. La insuficiencia renal terminal alcanza 10% a los 25 años de evolución, pero sube al 20% después de los 35 años. La instalación temprana de la diabetes favorece, como en el caso de la alteración de la retina, las afecciones de riñón, pues los pacientes de menos de 30 años de edad al inicio de la enfermedad tienen mayor frecuencia de padecerla.

La hiperglucemia, por otro lado, es también responsable del desarrollo de la aterosclerosis y de la aparición de una de sus consecuencias más temidas, los ataques cardíacos, conocidos en términos médicos como infartos del miocardio. Esta complicación es cuatro veces más frecuente en las mujeres y dos veces mayor en los hombres diabéticos, comparados con los individuos no diabéticos de las mismas edades. Como en los casos anteriores, los infartos del miocardio tienen también relación con el tiempo de evolución de la diabetes, pues ocurren en 8% de las mujeres con tres años de padecer la enfermedad y en 40% de los casos después de 20 años de evolución. En los hombres esta complicación es de 5% a los tres años y alcanza el 60% a los 20 años con la enfermedad. Esta afección cardíaca también se presenta a edades más tempranas en el paciente diabético en comparación con los no diabéticos, lo cual indica una vez más la existencia de una relación estrecha entre la hiperglucemia y los infartos del miocardio.

## La forma de presentación ondulante hace que el paciente no tome en serio la enfermedad

**CUADRO 1.  
COMPLICACIONES TARDÍAS  
DE LA DIABETES MELLITUS**

| <i>Complicaciones</i>                          | <i>Síntomas y padecimientos</i>  |
|--|--|
| Retinopatía                                    | Ceguera  |
| Nefropatía                                     | Insuficiencia renal  |
| Aterosclerosis                                 | Infarto del miocardio<br>Isquemia cerebral<br>Trombosis cerebral<br>Gangrena seca                  |
| Neuropatía<br>Sensitiva y motora<br>Autonómica | Calambres<br>Incoordinación motora<br>Insensibilidad térmica<br>Pie diabético<br>Impotencia sexual |
| Hipertensión arterial                          | Hemorragia cerebral  |
| Pie diabético                                  | Úlceras<br>Gangrena<br>Infección<br>Amputación   |



## Las regiones y órganos más frecuentemente afectados son la retina, el riñón, las arterias y los nervios

Finalmente, hay que señalar que otros factores que contribuyen a la presentación de esta última complicación son el tabaquismo, la hipertensión arterial y los niveles elevados de colesterol en la sangre. Así, la causa más frecuente de muerte del paciente diabético es la alteración en las arterias, pues conduce al infarto del miocardio, a la trombosis cerebral, a la gangrena de los miembros inferiores o a otras afecciones graves.

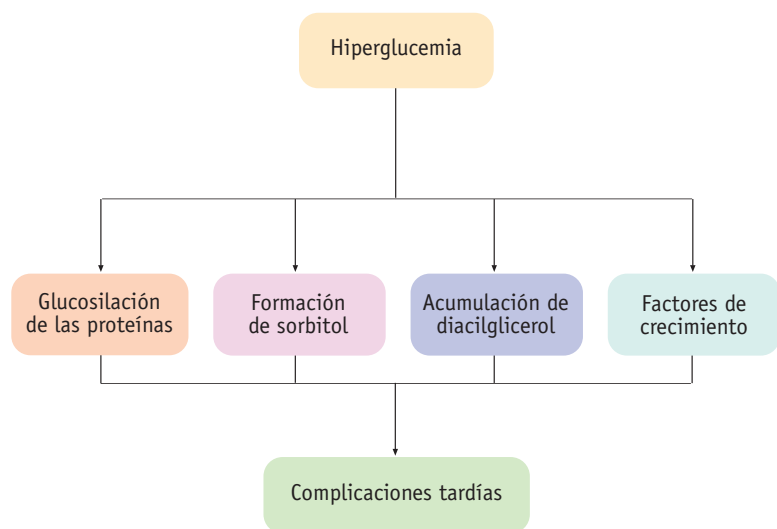
### ¿CÓMO SE PRODUCEN LAS ALTERACIONES TARDÍAS DE LA DIABETES?

La elevación de la glucosa sanguínea, que caracteriza al estado diabético, es el factor más importante detrás de cada uno de los mecanismos a que se atribuyen las complicaciones tardías de la diabetes (Figura 4). De esta manera, al aumentar en forma sostenida la concentración de glucosa en la sangre y otros líquidos corporales, se favorece un proceso a través del cual la glucosa se une espontáneamente a las proteínas que están en ellos y en los tejidos que bañan (la llamada *glucosilación no enzimática de las proteínas*).

Dicha glucosilación altera la forma y la función de las proteínas que son glucosiladas, y es responsable de las alteraciones que se observan tardíamente en el riñón, en la retina, en los nervios y en otros órganos de los diabéticos. Por ello, la medición de la hemoglobina glucosilada es un parámetro valioso, pues permite inferir el grado de glucosilación de otras proteínas corporales y

predecir la aparición de complicaciones tardías.

Por otro lado, como hemos indicado, el incremento del volumen sanguíneo provocado por el aumento de la glucosa sanguínea (véase antes) contribuye en forma importante a que en los diabéticos aumente la presión sanguínea. La frecuencia de hipertensión arterial en los diabéticos es dos veces mayor que en la población no diabética. Factores adicionales, difíciles de explicar en términos sencillos, pero que también están determinados por la hiperglucemia —tales como retención de sodio provocada por las alteraciones del riñón anteriormente señaladas, así como activación del sistema nervioso simpático, que al contraer las arteriolas de pequeño calibre aumenta la resistencia al paso de la sangre— también influyen en el origen de la



**Figura 4.** Causas de las complicaciones tardías de la diabetes.

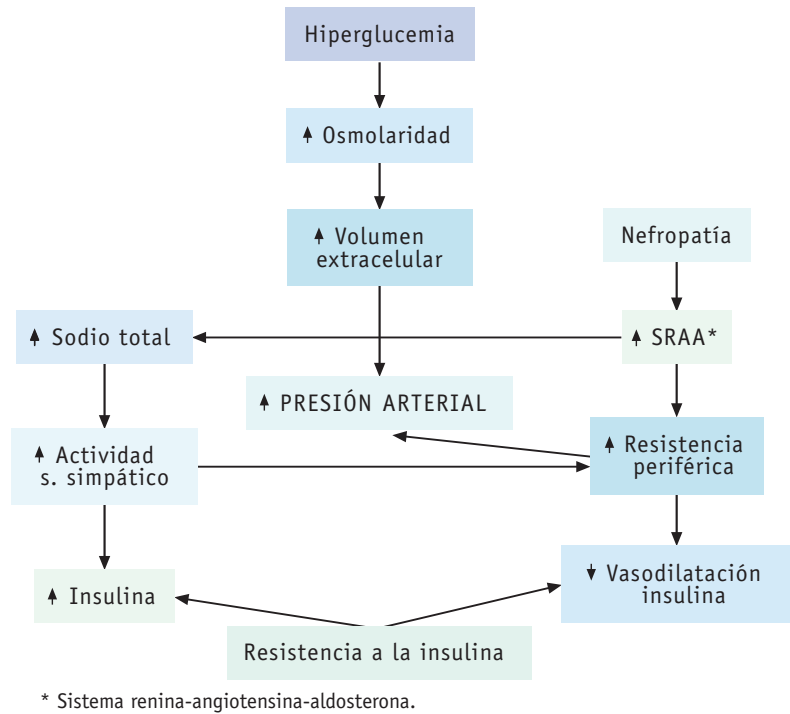
hipertensión arterial que se observa en los diabéticos (Figura 5).

Aparte de la glucosilación de las proteínas, el incremento de la concentración de glucosa en la sangre favorece que entre mayor cantidad de glucosa en ciertos tejidos que no requieren insulina para su transporte. Ello favorece la formación de sustancias tóxicas en estos tejidos, como el sorbitol (el alcohol de la glucosa) (Figura 4). Tales sustancias tóxicas alteran la función de sus células, llegando incluso a provocarles la muerte.

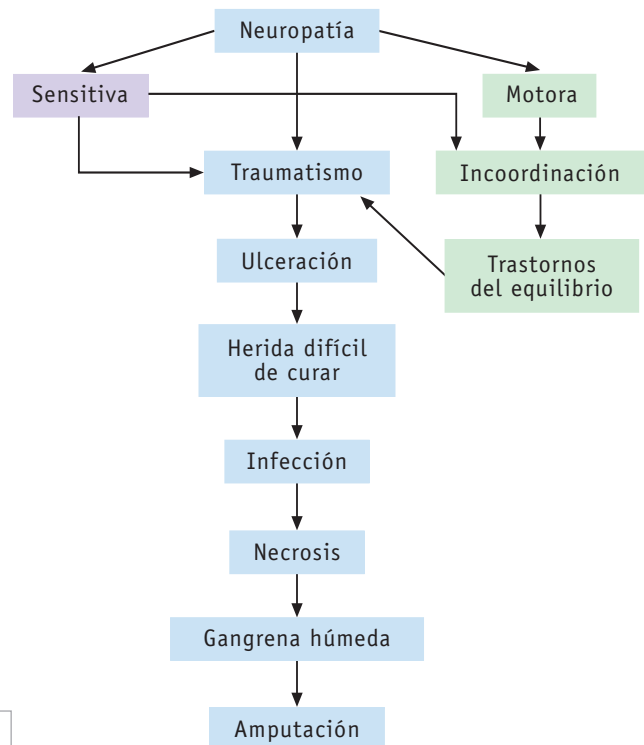
Finalmente, vale la pena señalar que en el pie diabético, uno de los trastornos más temidos de la diabetes, se dan cita una mezcla de complicaciones tardías como la neuropatía, la aterosclerosis y la inmunosupresión adquirida. La neuropatía sensitiva provoca falta de sensibilidad, que favorece la aparición de úlceras inducidas por traumatismos y quemaduras, los cuales no son percibidos inmediatamente por el paciente. Tales úlceras, generalmente infectadas como resultado de la inmunodeficiencia que experimenta el diabético, son difíciles de curar dada la deficiente circulación que la arterioesclerosis causa en las extremidades inferiores. En consecuencia, dichas lesiones se perpetúan, y provocan, en etapas más avanzadas, la aparición de la gangrena húmeda, que en muchos casos obliga a la amputación del miembro afectado (Figura 6).

### CONSIDERACIONES FINALES

Bajo el término de diabetes mellitus se agrupan afecciones que obedecen a distintas causas, pero que se manifiestan de manera similar. En ellas varía la interacción entre factores hereditarios y ambientales, pero el aumento de la concentración de glucosa en la sangre (hiperglucemia) producido por el deficiente papel regulador de la insulina es su rasgo distintivo y la causa de sus síntomas agudos y de sus complicaciones tardías.



**Figura 5.** Fisiopatología de la hipertensión arterial en el paciente diabético.



**Figura 6**





## BIBLIOGRAFÍA

- Aiello, R. L., J. Cavallerano y S. E. Burnell (1996), "Diabetic eye disease", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, 25:2:271-292.
- Bertera, S., A. Alexander, N. Giannoukakis y col. (1999), "Immunology of type 1 diabetes", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, 28(4)841-864.
- Felig, P., y M. Berman (1995), "The endocrine pancreas. Diabetes mellitus", en P. Felig, J. D. Baxter y L. A. Frohman (comps.), *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill, pp. 1107-1250.
- Friedman, E. A. (1985), "Renal syndromes In diabetes", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, (25)2:293-324.
- King, G. L., y M. Bownlee (1996), "The cellular and molecular mechanism of diabetic complication", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, 25(2):255-270.
- Krolewski, A. S., J. H. Warram y M. B. Freire (1996), "Epidemiology of late diabetic complications", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, 25(2):217-242.
- Skyler, J. S. (1996), "Diabetic complication: The importance of glucose control", *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.*, 25(2):243-254.
- Unger, R. H., y D. W. Foster (1998), "Diabetes mellitus", en E. J. Wilson (comp.), *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Filadelfia, W. B. Saunders, pp. 973-1060.
- Veijola, R., P. Vahasalo, E. Tuomilehto-Wolf y col. (1995), "Human leukocyte antigen identity and DQ risk alleles in autoantibody positive sibling of children with IDDM are associated with reduced early insulin response", *Diabetes*, 44:1021-1028.

---

**Miguel Ángel Guillén González** es médico cirujano egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Realizó estudios de posgrado en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Aparte de su labor asistencial ha realizado amplio trabajo docente como profesor de bioquímica y endocrinología en los programas de pregrado y posgrado de diversas instituciones. Actualmente se desempeña como jefe del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, y es socio titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.