



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES**

**“PREVALENCIA DE DESCOMPENSACIONES  
METABÓLICAS AGUDAS EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS EN HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES  
EN EL AÑO 2015”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIANA HERNÁNDEZ OJEDA**  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. ENRIQUE GUINCHARD Y SÁNCHEZ**

**ASESOR DE TESIS: DR. DANIEL RAMÓN HERNANDEZ  
SALCEDO**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.      NOVIEMBRE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>5</b>
• <b>Definición</b>	
• <b>Epidemiología de la diabetes mellitus</b>	
• <b>Clasificación</b>	
• <b>Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1</b>	
• <b>Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2</b>	
• <b>Cuadroclínico</b>	
• <b>Diagnóstico</b>	
• <b>Tratamiento</b>	
• <b>Complicaciones metabólicas agudas</b>	
• <b>Hipoglucemia</b>	
• <b>Cetoacidosis diabética</b>	
• <b>Estado hiperosmolar hiperglucémico</b>	
• <b>Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus</b>	
<b>Justificación</b>	<b>38</b>
<b>Objetivos e Hipótesis</b>	<b>40</b>
<b>Metodología</b>	<b>41</b>
<b>Resultados</b>	<b>44</b>
<b>Discusión y Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis padres, por apoyarme y acompañarme en cada paso, por haberme dado la oportunidad de recibir una excelente educación. Sobre todo por ser un ejemplo de arduo trabajo y lucha constante.
- A mi hermano, por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar.
- A mis pacientes, por confiar en mi y permitirme ver la medicina de una forma humanista.
- A mis compañeros residentes de medicina interna, por todos los momentos que pasamos juntos, por todas los momentos que compartimos.

**"La experiencia, maestra de la vida, me ha enseñado que la gratitud es memoria del corazón pues recuerda, con cariño, a quienes nos han iluminado la vida."**

**-Dr. Federico Ortiz Quezada.**

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades sistémicas, crónico degenerativas, con grados variables de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales.

Segun la Orgnaización Mundial de la Salud en su informe mundial sobre la diabetes del 2016, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014. En 2012 hubo 1.5 millones de muertes son causadas directamente por la Diabetes. En México, la Diabetes Mellitus ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres.

Los niveles incrementados de glucosa predisponen a condiciones clínicas como la cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar. Los niveles anormalmente bajos de glucosa ocurren como consecuencia de aumento de los requerimientos energéticos, evitar comidas, ejercitarse mas de lo normal o dosis de medicamentos muy altas. Las complicaciones agudas contribuyen de manera importante al aumento de la mortalidad, costos hospitalarios y pobre calidad de vida. Sin embargo no se cuenta con datos exactos sobre la incidencia de estas complicaciones agudas actualmente.

Las reacciones hipoglucémicas son las complicaciones agudas más comunes que se presentan en pacientes diabéticos bajo tratamiento con insulina o hipogluceiantes. Los signos y síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en los que resultan de la estimulación del sistema nervioso autónomo y aquellos que surgen a partir de la neuroglucopenia. Por lo que el tratamiento consiste en revertir los valores bajos de glucosa.

La cetoacidosis diabética puede ser la primera manifestación de diabetes tipo 1 no diagnosticada con anterioridad o puede ser el resultado del aumento en los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 durante el curso de alguna infección, traumatismo, infarto de miocardio o cirugía.

El estado hiperosmolar hiperglucémico se caracteriza por hiperglucemia grave, hiperosmolaridad y deshidratación en ausencia de cetosis significativa. Para ambas complicaciones el tratamiento se base en restaurar el volumen plasmático, corregir la acidosis si existe; reemplazar las pérdidas de electrolitos; e identificar y tratar los factores precipitantes.

Por lo que en el presente estudio se recabaran los antecedentes de hombres y mujeres adultos con diagnostico de diabetes, que ingresan a hospitalización por causas médicas y quirúrgicas para conocer tiempo de evolución, tratamiento, complicaciones crónicas, comorbilidades, laboratorios, causas de ingreso y descompensación, así como días de estancia hospitalaria y desenlace, sobre todo aquellos que ingresan con descompensación. La diabetes es una enfermedad sistémica compleja que va en aumento así como sus complicaciones tanto agudas como crónicas por lo que el conocimiento de sus incidencia,

Nos puede dar una idea mas clara de lo que pasa a nuestro nivel hospitalario, para su tratamiento adecuado y correlacionar los hallazgos con lo ya reportado.

## **MARCO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN**

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades sistémicas, crónico-degenerativas, con grados variables de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales, caracterizada por alteraciones metabólicas con hiperglucemia inapropiada, que se produce por una deficiencia absoluta o relativa de insulina y grados variables de resistencia a la insulina. Se caracterizan por hiperglucemia crónica, lo que afecta al metabolismo intermedio de hidratos de carbono, proteínas y grasas que causa afección multi orgánica a largo plazo.

### **EPIDEMIOLOGIA**

Según la Organización Mundial de la Salud en su informe mundial sobre la diabetes del 2016, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La proporción mas grande de personas con Diabetes se estimo se encuentra en Sureste de Asia y Este de las regiones del Pacifico que representan aproximadamente la mitad de casos de Diabetes en el mundo. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado en las últimas décadas, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta, debido al crecimiento poblacional, incremento de la edad promedio de la población, y el aumento de la prevalencia de la enfermedad de acuerdo con la edad (1).

En 2012 hubo 3.7 millones de muertes en todo el mundo por niveles incrementados de glucosa de los cuales 1.5 millones son causadas directamente por la Diabetes, y 2.2 millones por enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y tuberculosis relacionadas a niveles anormalmente altos de glucosa. Los países con ingreso económico medio tienen la proporción mas alta de muerte relacionadas con niveles altos de glucosa después de los 50 años, excepto en países de alto ingreso en donde las muertes relacionas con niveles altos de glucosa tanto para hombres para mujeres fueron en el grupo de edad de 60 a 69 años.(2)

En México, la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes fue de 9.2% en ENSANUT 2012, lo que muestra un incremento importante en comparación con la proporción reportada en la ENSA 2000 (5.8%) y en la ENSANUT 2006 (7%). Este hallazgo es muy importante en términos de la demanda por servicios de salud que actualmente ocurre en el sistema de salud y es indicativo de la gravedad del problema que representa la diabetes tipo 2 en México (3).

En México, la Diabetes Mellitus ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales

(NOM- 015-SSA2-2010).

Las tasas de mortalidad por diabetes mellitus en México se incrementaron en más de un 300,0% entre 1970 y 2004 de 15.5 a 59,0 por 100 000 habitantes. En el 2007, esta enfermedad provocó 13.7% del total de muertes, convirtiéndose en la causa principal de muerte en el país.

En sus 6 estados fronterizos con Estados Unidos en el mismo periodo, la diabetes fue responsable de 12,8%, 12,2%, 12,9%, 16,7%, 13,6% y 15,4% del total de las muertes en Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Sonora y Tamaulipas, respectivamente (4).

Al hacer las comparaciones por grupo de edad para 2000, 2006 y 2012, tanto en hombres como en mujeres se observa un ligero incremento en el diagnóstico médico previo de diabetes conforme aumenta la edad; después de los 50 años este aumento es mayor en 2012 (3).

Respecto a la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes por entidad federativa, se observó que las prevalencias más altas se identifican en el Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (3).

Respecto al porcentaje de personas con diabetes, se observó que un poco más de 80% de las personas con diagnóstico médico previo de diabetes recibe tratamiento médico para su control. Por lo que se refiere al tipo de tratamiento, cerca de 13% de los pacientes diabéticos reportó estar recibiendo insulina, ya sea como único tratamiento o en combinación con pastillas (3).

Cuando la enfermedad no es bien controlada, se desarrollan complicaciones que ponen en peligro la vida. Las complicaciones agudas contribuyen de manera importante al aumento de la mortalidad, costos hospitalarios y pobre calidad de vida. Los niveles incrementados de glucosa predisponen a condiciones clínicas como la cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar. Los niveles anormalmente bajos de glucosa ocurren como consecuencia de, saltarse comidas, ejercitarse más de lo normal o dosis de medicamentos muy altas (4).

La complicación más reportada fue la visión disminuida (47.6%), que se refleja también en daño a la retina (13.9%) y pérdida de la vista (6.6%). La presencia de úlceras ocurrió en 7.2% de los pacientes y 2.9% reportó haber padecido un coma diabético (3). Sin embargo no se cuenta con datos exactos sobre la prevalencia de estas complicaciones agudas actualmente. El National Data Group (Grupo Nacional de Datos) informa de una incidencia anual de 5 a 8 episodios de cetoacidosis diabética por cada 1 000 pacientes diabéticos.

Las enfermedades crónicas y sus factores de riesgo son responsables de más de 60,0% de las hospitalizaciones diarias en los hospitales fronterizos de México y Estados Unidos, y plantean los mayores retos para los sistemas de salud de ambos países (4).

En un estudio realizado en 2009 se estimó la prevalencia de Diabetes para 2010 en adultos entre 20-79 años siendo del 6.4% afectando a 285 millones de adultos con un incremento

al 7.7% y 439 millones de adultos para 2030 (5). Este acelerado incremento en el número de casos podría ser atribuido a una mayor esperanza de vida, resultado del envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida, tales como dietas poco saludables y poca actividad física que generan obesidad, acciones e interacciones de múltiples factores genéticos y ambientales (4).

## **CLASIFICACION**

Actualmente la diabetes se clasifica en cuatro grandes grupos principales con base en los mecanismos fisiopatológicos o etiológicos conocidos: tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional.

- 1) **En el grupo uno encontramos a la diabetes tipo 1:** Resultado de la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, sobre todo como consecuencia de algún proceso autoinmune. Se subclasifica en:
  - Tipo 1a que tiene una mediación inmune en 95% de los casos.
  - Tipo 1b o idiopática en menos de 5% de los casos.

La diabetes tipo 1 puede presentarse a cualquier edad, aunque los picos de incidencia sucedan a edad escolar y pubertad. A menudo, los adultos de mayor edad presentan un inicio más impreciso que en ocasiones conduce a diagnósticos errados y al uso del término Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) para distinguir a estos pacientes.

- 2) **En el grupo dos, la diabetes mellitus tipo 2:** Esta es un trastorno heterogéneo que representa un gran número de daños genéticos y ambientales primarios que conducen a la relativa deficiencia de insulina; un desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma. En términos clínicos, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden variar desde aquéllos con una grave resistencia a la insulina y mínimos defectos en la secreción de la misma, hasta aquéllos con un defecto primario en la liberación de dicha hormona.
- 3) **En el grupo tres en los que se incluyen otros tipos específicos se encuentran:**
  - a) Los defectos genéticos autosómicos dominantes de las células  $\beta$  del páncreas que causan la diabetes hereditaria juvenil (MODY) es un subgrupo de trastornos monogénicos se caracteriza por el inicio de la diabetes en la infancia tardía o antes de los 25 años de edad a causa de un defecto parcial en la liberación de insulina inducida por glucosa. La mayoría de las formas de MODY se debe a mutaciones de factores de transcripción nuclear que regulan la expresión de genes en las células  $\beta$  o en los precursores de las mismas, dentro de las que se incluyen:



- **MODY 1:** Se demostró que el defecto genético se trataba de una mutación sin sentido del factor hepatocitario 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) y se encuentra en el cromosoma 20.
- **MODY 2:** Se identificaron y caracterizaron múltiples mutaciones diferentes del gen glucocinasa (GCK) en el cromosoma 7.
- **MODY 3:** Resultado de mutaciones en el factor nuclear hepatocitario 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ), cuyo gen se localiza en el cromosoma 12.
- **MODY 4:** Resultado de la mutación de un factor de transcripción nuclear pancreática que se conoce como homeosecuencia (homeo-box) pancreática y duodenal-1 (PDX1), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 13.
- **MODY 5:** Con una mutación de HNF1 $\beta$ , un factor de transcripción nuclear hepático.
- **MODY 6:** similar a MODY 4, es el producto de las mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción insular NeuroD1.
- **Otros genes MODY:** Se han identificado mutaciones heterocigóticas en genes que codifican una diversidad de factores de transcripción, incluyendo *Isl1*, *Pax6* y *Pax4*, en pacientes con diabetes de inicio tardío.
- **Mutaciones del gen de la insulina (INS).**
- **Mutaciones en las subunidades del canal de potasio sensible a ATP (KCNJ11 Y ABCC8).**

**b) Otros defectos genéticos de las células  $\beta$  del páncreas los cuales incluyen:**

- Defectos genéticos autosómicos recesivos: Este grupo de trastornos incluye mutaciones homocigóticas en los genes MODY, GCK y PDX1. También se han descrito mutaciones homocigóticas en diversos genes de factores de transcripción pancreática, incluyendo PTF1A, NEUROG3, RFX6 y GLIS3.
- En el síndrome de Wolcott-Rallison autosómico recesivo, el gen responsable, *EIF2AK3*, codifica una cinasa.
- El síndrome de Wolfram es un trastorno autosómico recesivo neurodegenerativo. Los estudios genéticos mapearon las mutaciones causantes a un gen denominado *WFS1*, que codifica una proteína transmembrana de 100.3 kDa.
- **Mutaciones en DNA mitocondrial:** Sólo la madre transmite genes mitocondriales a su descendencia. En la actualidad, la diabetes provocada por una mutación de DNA

Mitochondrial que altera la transferencia de la leucina al interior de las proteínas mitocondriales se ha descrito en grandes números de familias, y es el resultado de la alteración del funcionamiento de las células  $\beta$ .

- **Diabetes con tendencia a la cetosis:** Estos pacientes típicamente exhiben ceoacidosis diabética y deficiencia insulínica total, seguida de una extensa remisión clínica sin necesidad de insulina. Estos pacientes no exhiben los anticuerpos contra células insulares ni el aumento de frecuencias de haplotipos HLA que se asocian con el riesgo de diabetes autoinmune tipo 1a. No obstante que los pacientes con tendencia a la cetosis se han distinguido con base en su historia de recaídas en la disfunción de sus células  $\beta$ , sigue discutiéndose si la diabetes con tendencia a la cetosis representa una entidad clínica diferente de otras formas de diabetes tipo 1b no autoinmunes.

**c) Defectos genéticos en la acción de la insulina que incluyen:**

- **Mutaciones en los receptores insulínicos:** Son causas raras e inusuales de diabetes que provienen de las mutaciones del receptor insulínico o de otras anomalías post receptor genéticamente determinadas de la acción de la insulina.

Si ambas copias del gen del receptor insulínico tienen mutaciones que anulan la señalización de manera casi total o total, los niños afectados nacen con un síndrome que se conoce como leprechaunismo o síndrome de Donohue estos pacientes no sobreviven más allá de unas cuantas semanas. Los pacientes con síndrome de Rabson-Mendenhall también tienen mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el receptor insulínico, pero con una pequeña cantidad de señalización residual que provoca un síndrome menos grave, asociado con anomalías en uñas, dientes y la epífisis. Existe la posibilidad de que sobrevivan hasta la adolescencia.

Las formas congénitas y adquiridas de lipodistrofia pueden provocar una grave resistencia a la insulina. A excepción de neonatos con lipoatrofia secundaria a la pérdida total de los receptores insulínicos (leprechaunismo), las alteraciones en la estructura y función de los receptores insulínicos no se pueden demostrar en pacientes con diabetes lipodistrófica insulinoresistente, lo que sugiere que la causa de la resistencia a la insulina en estos individuos debe residir en las vías posreceptor.

- d) Diabetes neonatal:** La diabetes neonatal, definida como la diabetes que se diagnostica antes de los seis meses de edad, es muy inusual. En cerca de la mitad de los casos, la diabetes neonatal es transitoria: la enfermedad entra en remisión antes de los 18 meses de edad, aunque con frecuencia reincide durante la pubertad. En los casos restantes, la diabetes es permanente.

- e) Diabetes provocada por enfermedades del páncreas exocrino:** Cualquier proceso

que daña al páncreas de manera difusa puede provocar diabetes, aunque es más probable en los individuos con una predisposición a la diabetes tipo 2. Las causas adquiridas incluyen pancreatitis, traumatismos, infecciones, carcinoma pancreático y pancreatectomía. La pancreatopatía fibrocalculosa, una forma de pancreatitis adquirida con extensa fibrosis y cálculos ductales que se observan comúnmente en regiones tropicales, hemocromatosis y la fibrosis quística también pueden desplazar a las células  $\beta$  y reducir la secreción de insulina. Las mutaciones autosómicas dominantes en la lipasa éster de carboxilo (CEL), una enzima exocrina, provocan un daño acelerado al páncreas exocrino y diabetes a edades tempranas, y se designan como MODY 8.

- f) **Endocrinopatías:** La producción excesiva de ciertas hormonas pueden producir una relativa deficiencia de insulina y diabetes por medio de una diversidad de mecanismos, como la hormona de crecimiento en acromegalia, glucocorticoides en el síndrome o enfermedad de Cushing, catecolaminas en feocromocitoma, hormona tiroidea en tirotoxicosis, glucagon en glucagonoma o somatostatina pancreática en somatostatinaoma. En todos los casos, menos en presencia de somatostatinaoma, se ve alterada la sensibilidad periférica a la insulina.
  
- g) **Diabetes inducida por fármacos o químicos:** Muchos fármacos se asocian con intolerancia a los carbohidratos o con franca diabetes mellitus. Otros actúan al interferir con la liberación de insulina a partir de las células  $\beta$  (tiazidas, fenitoína, ciclosporina), algunos al inducir la resistencia a la insulina (glucocorticoides, anticonceptivos orales, niacina y antivirales inhibidores de la proteasa), y otros más al ocasionar la destrucción de las células  $\beta$  (pentamidina intravenosa). Se ha informado que los pacientes que reciben interferón  $\beta$  presentan diabetes asociada con anticuerpos frente a células  $\beta$  y, en ciertos casos, insulinodeficiencia grave. Los medicamentos antipsicóticos atípicos pueden provocar un sustancial aumento de peso y resistencia a la insulina. Los medicamentos adrenérgicos impactan el metabolismo de la glucosa en formas complejas y, a menudo, contrapuestas a causa de sus distintos efectos sobre la secreción de insulina, secreción de glucagon, producción hepática de glucosa, sensibilidad insulínica periférica e incremento de peso. En la práctica clínica, la primera generación, los betabloqueadores no selectivos, como el propranolol, tienden a aumentar las concentraciones de glucosa de modo moderado debido, al menos en parte, a los aumentos en la resistencia a la insulina, pero también a causa de la disminución en la secreción de insulina. La toxina más común que produce diabetes es el etanol.
  
- h) **Infecciones que provocan diabetes:** Ciertos virus se asocian con la destrucción directa de células  $\beta$  pancreáticas. También se conoce la frecuente aparición de diabetes en humanos con rubéola congénita. Además, el coxsackievirus B, el citomegalovirus, el adenovirus y las paperas están implicados en la inducción de

ciertos casos de diabetes.

- i) **Formas inusuales de diabetes de mediación inmune:** Se tienen datos de una forma grave de resistencia insulínica en pacientes que exhiben altas concentraciones de anticuerpos que se fijan a los receptores insulínicos y que bloquean la acción de la insulina en tejidos blanco. Las mutaciones en dos genes implicados en la tolerancia de linfocitos T provocan inusuales síndromes de diabetes tipo 1 junto con otras enfermedades autoinmunes. En el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS1), una enfermedad autosómica recesiva, las mutaciones homocigóticas en el gen que codifica el regulador autoinmune (*AIRE*), evitan la expresión de ciertas autoproteínas en el timo, lo que permite que los linfocitos T autorreactivos maduros abandonen el timo. Además de otras enfermedades autoinmunes y de la candidiasis mucocutánea, cerca de 20% de los pacientes con APS1 presenta diabetes tipo 1. El segundo gen, *FOXP3*, que se encuentra en el cromosoma X, codifica un factor de transcripción que se requiere para la formación de los linfocitos T reguladores. Las mutaciones en *FOXP3* provocan el síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía, enteropatía asociada con el cromosoma X (IPEX). El IPEX se presenta en pacientes varones con diabetes tipo 1 de inicio muy temprano, a menudo neonatal, en combinación con otras endocrinopatías autoinmunes, trastornos cutáneos autoinmunes, diarrea secundaria a la enteropatía autoinmune e infecciones graves y frecuentes. Los pacientes con POEMS, un síndrome de discrasia de células plasmáticas que se asocia con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos, tienen un aumento en la incidencia de diabetes, así como en otros trastornos endocrinos.
- j) **Otros síndromes genéticos que ocasionalmente se asocian con la diabetes:** Más de 50 síndromes genéticos distintos implican un aumento en la incidencia de diabetes mellitus. Éstos incluyen las anormalidades cromosómicas del síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner. Además, diversos síndromes complejos asociados con patologías neuromusculares, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, porfiria, distrofias musculares o con obesidad extrema, síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de Bardet-Biedl y de Prader-Willi se asocian con la diabetes.
- 4) **En el grupo 4 se encuentra la Diabetes gestacional:** Dentro de este grupo se encuentran mujeres con diabetes diagnosticado en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

## FISIOPATOLOGÍA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes tipo 1 tiene una mediación inmune en 95% de los casos (tipo 1a) e idiopática en menos de 5% de los casos (tipo 1b). Puede variar la tasa de destrucción de células  $\beta$

pancreáticas, pero en la mayoría de los casos es un proceso prolongado que se extiende a lo largo de meses o años, ya que se puede detectar evidencia de una respuesta inmune mucho antes que la hiperglucemia en pacientes que a la larga exhiben diabetes tipo 1. Es un trastorno catabólico en el que hay una virtual ausencia de insulina circulante, una elevación del glucagón pancreático y en el que las células  $\beta$  no responden ante ninguno de los estímulos insulinogénicos conocidos. En ausencia de insulina, los tres tejidos blanco principales de la insulina como el hepático, muscular y graso no sólo dejan de captar los nutrientes absorbidos de manera adecuada, sino que siguen suministrando glucosa, aminoácidos y ácidos grasos al torrente sanguíneo a partir de sus depósitos respectivos de almacenamiento. Además, las alteraciones en el metabolismo de las grasas conducen a la producción y acumulación de cetonas. Esta persistencia posprandial inapropiada del estado de ayuno puede revertirse mediante la administración de insulina.

La mayoría de los pacientes que padecen la diabetes tipo 1 tiene anticuerpos circulantes frente a las proteínas de las células  $\beta$ : anticuerpos antiislotes (ICA), anticuerpos antiinsulínicos (IAA) y anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), contra la tirosina fosfatasa IA2 (ICA512) y contra el transportador de cinc 8 (ZnT8).

Aunque son de utilidad para el diagnóstico y predicción de la diabetes tipo 1, los anticuerpos en contra de las proteínas de las células  $\beta$  no provocan la destrucción de este tipo de célula de manera directa en la diabetes tipo 1. Más bien, en el sistema inmune celular, los linfocitos T, infiltran a los islotes un proceso denominado insulinitis y destruyen las células  $\beta$ . Al momento del diagnóstico, los islotes de los pacientes con diabetes tipo 1 se encuentran extensamente infiltrados con linfocitos T tanto auxiliares como citotóxicos.

Por lo regular, el timo elimina los linfocitos T autorreactivos durante el desarrollo, de modo que el sistema inmune se vuelva tolerante a los autoantígenos. Además, ciertos linfocitos T especializados, los linfocitos T reguladores, evitan ataques adicionales en contra de tejidos sanos mediante la reconversión de cualesquiera linfocitos T citotóxicos y auxiliares que pudiesen haber escapado del timo. La diabetes tipo 1 es el resultado de una falla en estos procesos de autotolerancia dentro del sistema inmune.

Los familiares de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un mayor riesgo de por vida de padecer esta misma enfermedad. Los hijos de una madre con diabetes tipo 1 tienen un riesgo de 3%, mientras que el riesgo para los hijos de padres afectados es de 6%. El riesgo para los hermanos de los individuos afectados se relaciona con el número de haplotipos del antígeno leucocitario humano que comparten los hermanos. En el caso de gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia alcanza 25 a 50%. Aunque estos datos demuestran una poderosa contribución genética al riesgo de diabetes tipo 1, la genética desempeña un papel aún más importante en la diabetes tipo 2 y queda claro que el ambiente también contribuye de manera sustancial al riesgo de diabetes tipo 1.

Los genes en el locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el brazo corto del cromosoma 6 explican al menos la mitad de la agregación familiar de la diabetes tipo 1.

Dentro del locus MHC se encuentra un número de genes cercanamente agrupado, implicado en la función y regulación de la respuesta inmune. Aunque un número de genes dentro del locus MHC se ha vinculado con el riesgo de padecer diabetes tipo 1, los más importantes son los genes que codifican las moléculas HLA clase II, DQ y DR. Las células profesionales presentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, utilizan las moléculas clase II sobre sus superficies celulares para presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T a través del receptor de esta célula T. Los linfocitos T activados por las células presentadoras de antígenos llevan a cabo la destrucción de las células  $\beta$  que conduce a la diabetes tipo 1. Aunque aún no quedan claros los mecanismos exactos, las variaciones en la secuencia de aminoácidos de las moléculas individuales HLA clase II pueden tener un impacto en su capacidad para presentar autopéptidos específicos a los linfocitos T, ya sea durante el proceso de la tolerización central o periférica, o bien más adelante durante el desarrollo de la respuesta autoinmune, con lo que contribuyen al riesgo de padecer diabetes tipo 1.

Los haplotipos DR3 y DR4 son importantes factores de riesgo de susceptibilidad a la diabetes tipo 1. Hasta 95% de los pacientes con diabetes tipo 1 tiene un haplotipo DR3, DR4, o ambos, en comparación con 45 a 50% de los controles caucásicos no diabéticos. Los genes DR de alto riesgo por lo general se encuentran en un desequilibrio de ligamiento con los genes DQ que, por sí mismos, confieren un riesgo elevado, en especial DQA1\*0501, DQB1\*0201 (unido con DR3) y DQA1\*0301, DQB1\*0302 (unido con DR4). Los alelos DQ se asocian no sólo con el riesgo para la diabetes tipo 1, sino también con la protección dominante, a menudo en conexión con HLA-DR2. El más protector de éstos es DQA1\*0102, DQB1\*0602.

Aun cuando la herencia genética puede desempeñar un papel importante en la provocación de la diabetes tipo 1, los estudios con gemelos monocigóticos demuestran que otras causas, ya sea al azar o ambientales, son al menos igual de importantes. La mayoría de los individuos con diabetes tipo 1 no tiene otros familiares que padezcan esta misma enfermedad. Los factores ambientales asociados con el aumento en el riesgo para la diabetes tipo 1 incluyen virus como paperas, rubéola congénita, virus de coxsackie B4, sustancias químicas tóxicas como el vacor (un raticida de nitrofenilurea) y otras citotoxinas destructivas como el cianuro de hidrógeno proveniente de la tapioca o mandioca en estado de descomposición. Se desconoce la forma en que estos insultos ambientales conducen a la diabetes tipo 1; es posible que en algunos casos dañen a las células  $\beta$  de manera directa o que actúen como iniciadores o aceleradores del ataque autoinmune en contra de las células  $\beta$ . Es posible que en ciertas ocasiones desempeñe un papel la mímica molecular, a través de la cual el sistema inmune actúa de manera errónea en contra de proteínas de las células  $\beta$  que comparten homólogos con algunos péptidos virales o extraños de otro tipo. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el amamantamiento durante los primeros seis meses de vida y la protección en contra de la diabetes tipo 1. Aunque se ha sugerido que ciertas proteínas dentro de la leche de vaca podrían ser las responsables, la evidencia de mayor peso sustenta la idea de que la leche humana podría reducir el riesgo de enfermedades autoinmunes.

## FISIOPATOLOGIA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes tipo 2 es un trastorno heterogéneo y quizá representa un gran número de distintos daños genéticos y ambientales primarios diferentes que conducen a la relativa deficiencia de insulina; un desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma.

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, independientemente de su peso, presentan cierto grado de insensibilidad hística a la insulina que se puede atribuir a diversos factores interrelacionados. Éstos incluyen factores genéticos positivos que se agravan con el tiempo por potenciadores adicionales de la resistencia a la insulina, como el envejecimiento, un estilo de vida sedentario y obesidad abdominal visceral. Sin embargo, no todos los pacientes con obesidad y resistencia a la insulina exhiben hiperglucemia. Un defecto subyacente en la capacidad de las células  $\beta$  para compensar el aumento en la demanda determina los pacientes que presentarán la enfermedad en el contexto de la resistencia a la insulina. Además, tanto la resistencia de los tejidos a la insulina, como la alteración en la respuesta de las células  $\beta$  a la glucosa parecen agravarse aún más por la hiperglucemia sostenida, que puede impedir tanto la señalización insulínica como el funcionamiento de las células  $\beta$ . El tratamiento que disminuye las concentraciones de glucosa en sangre a niveles normales reduce este defecto adquirido de resistencia a la insulina y también puede mejorar la liberación de insulina inducida por glucosa hasta cierto grado, aunque continúa la disminución a largo plazo de la función de las células  $\beta$ .

**Obesidad en diabetes tipo 2.** La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 tiene una adiposidad excesiva, aunque la prevalencia de obesidad asociada con la diabetes tipo 2 varía entre los distintos grupos raciales. No obstante, muchos de los individuos con diabetes tipo 2 que no satisfacen los criterios de BMI para obesidad tienen una distribución predominantemente abdominal de la grasa corporal, lo que produce una proporción cintura, cadera anormalmente elevada. Los aumentos en adiposidad visceral se correlacionan con un aumento en la resistencia a la insulina.

**Resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2.** La resistencia a la insulina puede definirse en términos generales como la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina. A medida que crece la adiposidad, en especial los depósitos de grasa abdominal visceral, disminuye la sensibilidad corporal total a la insulina. Las anormalidades de los receptores insulínicos, en concentración, afinidad, o ambas, afectan la acción de la insulina. Los tejidos blanco realizan una regulación descendente del número de receptores insulínicos sobre la superficie celular en respuesta a las concentraciones crónicamente elevadas de insulina circulante, quizá por medio de un aumento en la degradación intracelular. Por otra parte, cuando los niveles de insulina son bajos, se realiza una regulación ascendente de la fijación a los receptores. Las condiciones que se asocian con elevaciones en las concentraciones de insulina y con la disminución en la fijación de la misma a los receptores incluyen obesidad, alta ingesta de carbohidratos y sobreinsulinización exógena crónica. Sin embargo, es probable que en la mayoría de los casos el receptor insulínico en sí no sea el determinante

principal de la sensibilidad a la insulina. La resistencia a la insulina clínicamente relevante sucede debido a defectos en las vías intracelulares de señalización posreceptor.

**Adipocinas.** El tejido adiposo puede afectar la sensibilidad insulínica de otros tejidos a través de la secreción de moléculas de señalización, adipocinas, que inhiben (TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina, resistina y otras) o potencian (adiponectina) la señalización insulínica en el nivel local o en tejidos blanco distantes.

**Ácidos grasos libres y almacenamiento ectópico de lípidos.** La liberación de ácidos grasos por parte de los adipocitos también puede representar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La oxidación de los ácidos grasos por los músculos y otros tejidos podría inhibir la glucólisis y reducir la utilización de glucosa estimulada por la insulina. A la larga, el mayor almacenamiento de grasas en los adipocitos y la liberación de ácidos grasos también pueden ocasionar una variación en el almacenamiento de lípidos, con lo que se aumenta la captación y almacenamiento de los mismos en tejidos no adiposos como músculos, hígado y células  $\beta$ . El almacenamiento ectópico de lípidos en estos tejidos puede conducir a una disminución en su sensibilidad a la insulina. Además, los ácidos grasos libres pueden operar de manera directa en un papel de señalización, tanto en el nivel local dentro del tejido adiposo como en el nivel sistémico.

**Inflamación.** A medida que aumentan las reservas de lípidos en los adipocitos, el incremento en la liberación de ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias recluta a los macrófagos al tejido adiposo y los activa. Entonces, los macrófagos activados liberan una variedad de moléculas (TNF- $\alpha$ , IL-6, óxido nítrico y otros) que disminuyen la sensibilidad insulínica de los adipocitos y aumenta aún más su liberación de ácidos grasos y péptidos proinflamatorios, lo que crea un ciclo de retroalimentación que mantiene un estado crónico de inflamación y resistencia insulínica local. La liberación de estas adipocinas y citocinas proinflamatorias, junto con el incremento en la liberación de ácidos grasos libres y el desarrollo de la acumulación ectópica de lípidos, promueve la presentación de inflamación y resistencia insulínica en los otros tejidos blanco para la insulina, como músculos e hígado. Además de su impacto sobre el metabolismo de la glucosa, la resistencia insulínica grave y la elevación en concentraciones de insulina circulante pueden ocasionar otras consecuencias clínicas incluyendo acantosis nigricans, pseudoacromegalia e hiperandrogenismo.

**Defectos de las células  $\beta$  en la diabetes tipo 2.** Aunque la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 tiene resistencia a la insulina, la mayor parte de las personas que padecen de resistencia insulínica no tienen diabetes porque sus células  $\beta$  compensan la resistencia a la insulina mediante la producción y secreción de cantidades mayores de insulina. Aquellos individuos con resistencia insulínica que padecen de diabetes tipo 2 tienen defectos en la respuesta compensatoria de sus células  $\beta$  a la resistencia insulínica. En términos funcionales, este defecto se revela mediante una reducción en la secreción de insulina de primera fase y en una máxima secreción de insulina estimulada por la glucosa.



Mientras que el aumento en la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  puede contribuir a la respuesta compensatoria a la resistencia insulínica, es posible que el incremento en el número de células  $\beta$  también represente un papel. Dentro del marco de la obesidad, a menudo se presenta una hiperplasia de células  $\beta$  del páncreas y es probable que explique las respuestas insulínicas normales o exageradas a la glucosa y a otros estímulos que se observan en individuos obesos que no padecen de diabetes tipo 2. La evaluación de la masa total de células  $\beta$  al momento de la autopsia revela que la masa de estas células aumenta en la obesidad, pero que los individuos con diabetes tipo 2 presentan una disminución en células  $\beta$  cuando se les compara con individuos no diabéticos con el mismo índice de masa corporal.

Varios defectos posibles podrían contribuir a la incapacidad de compensación de masa de células  $\beta$  en las personas con diabetes tipo 2. Las diferencias genéticas subyacentes en las vías que impulsan la expansión de células  $\beta$  parecen limitar la compensación en individuos con un alto riesgo genético de diabetes. En individuos susceptibles con obesidad, la deposición ectópica de grasas en los islotes pancreáticos, la inflamación local de los mismos inducida por la obesidad y las adipocinas y citocinas inflamatorias locales y circulantes pueden acelerar la pérdida de células  $\beta$ . A medida que progresa la insuficiencia de células  $\beta$ , empiezan a elevarse las concentraciones de glucosa y de ácidos grasos libres, lo que, a su vez, puede ocasionar toxicidad adicional de células  $\beta$ .

**Genética de la diabetes tipo 2.** La diabetes tipo 2 tiene un fuerte componente genético. Dependiendo de la población, los gemelos monocigóticos tienen tasas de concordancia vitalicia para la diabetes tipo 2 de hasta 90%. La mayoría de los individuos que padecen la diabetes tipo 2 tiene otros miembros familiares con la misma enfermedad, pero la herencia rara vez se ajusta a patrones mendelianos, lo que da sustento a la conclusión de que contribuyen diversos genes con grados variables de penetrancia. Genéticamente la diabetes tipo 2 consiste en formas mono génicas y poli génicas, aunque las mono génicas son poco frecuentes, son importantes, con identificación hasta el momento de una serie de genes involucrados. Los genes involucrados en las formas poli genéticas han sido mas difíciles de identificar.

**Factores ambientales en la diabetes tipo 2.** El ambiente también tiene un papel significativo, en especial en la determinación de la edad de inicio y de la gravedad de la enfermedad. A lo largo del último medio siglo, la incidencia de diabetes tipo 2 ha aumentado con rapidez en casi todas las poblaciones mundiales, pero de manera particular en países emergentes del tercer mundo. Este incremento se correlaciona con las crecientes tasas de obesidad en estas mismas poblaciones y refleja el creciente acceso a alimentos de alto contenido calórico y la disminución de la actividad física. De manera inevitable, esta combinación induce a una creciente adiposidad, en especial de las reservas de grasa de más sencilla movilización que rodean a las vísceras abdominales.

## CUADRO CLINICO

Los pacientes con diabetes tipo 1 exhiben síntomas y signos relacionados con hiperglucemia e hipercetonemia. La gravedad de la deficiencia de insulina y la agudeza con la que se desarrolle el estado catabólico determina la intensidad del exceso osmótico y cetósico.

El aumento en la micción es a consecuencia de la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia sostenida; esto ocasiona pérdida de glucosa así como de agua libre y electrólitos en la orina. La sed es una consecuencia del estado hiperosmolar, como también lo es la visión borrosa, que a menudo se presenta a medida que los cristalinos y retinas se ven expuestos a líquidos hiperosmolares.

La pérdida de peso, a pesar de un apetito normal o acrecentado, es una característica común de la diabetes tipo 1 cuando se presenta de manera subaguda a lo largo de un periodo de semanas. De manera inicial, la pérdida de peso se debe al agotamiento de las reservas de agua, glucógeno y triglicéridos. La pérdida de peso crónica a causa de la reducción de la masa muscular se presenta a medida que los aminoácidos se derivan para formar glucosa y cuerpos cetónicos.

La hipovolemia produce mareo y debilidad provocados por hipotensión postural al estar sentado o de pie. La pérdida corporal total de potasio y el catabolismo general de las proteínas musculares contribuyen a la debilidad.

Cuando la deficiencia insulínica es grave y de inicio agudo, los síntomas que se mencionaron progresan de forma acelerada. La cetoacidosis exagera la deshidratación y la hiperosmolaridad al producir anorexia, náuseas y vómitos, lo que interfiere con el reemplazo de líquidos orales. Al momento en que la osmolaridad plasmática excede los 300 mOsm/ kg, sobrevienen alteraciones de la conciencia. Si la acidosis progresa a un pH de 7.1 o menor, se presentan respiraciones profundas con una frecuencia respiratoria acelerada a medida que el cuerpo intenta deshacerse del ácido carbónico. Al empeorar la acidosis, es posible que el sistema cardiovascular sea incapaz de mantener la vasoconstricción compensatoria; puede provocarse un grave colapso circulatorio.

El nivel de conciencia del paciente puede variar dependiendo del grado de hiperosmolalidad. Cuando la deficiencia de insulina evoluciona de manera lenta y se conserva una ingesta de agua suficiente como para permitir la excreción renal de la glucosa y la dilución apropiada de la concentración extracelular de cloruro de sodio, los pacientes permanecen alertas y los hallazgos físicos pueden ser mínimos.

Por lo general, los pacientes con diabetes tipo 2 exhiben una deficiencia insulínica menos grave que los pacientes tipo 1, y los síntomas y signos reflejan esta diferencia. Muchos pacientes con diabetes tipo 2 tienen un inicio insidioso de la hiperglucemia y pueden permanecer un poco asintomáticos al inicio de la enfermedad. Es posible que el diagnóstico se lleve a cabo después de que se observe glucosuria o hiperglucemia durante análisis clínicos de rutina. Las infecciones cutáneas crónicas son comunes. Con frecuencia, el prurito generalizado y las señales de candidiasis vaginal son los síntomas iniciales de las mujeres

que padecen diabetes tipo 2. Los varones quizá informen de una erupción prurítica en el prepucio. Es posible que no se diagnostique a algunos pacientes durante muchos años y la presentación inicial puede deberse a complicaciones como alteraciones visuales ocasionadas por retinopatía o dolores o infecciones del pie que se deben a neuropatía periférica. Los pacientes con una deficiencia insulínica más grave tendrán los síntomas clásicos de poliuria, sed, visión borrosa, parestesias y fatiga.

Muchos individuos serán obesos o se encontrarán con sobrepeso incluso aquellos sujetos que no exhiban un sobrepeso significativo, a menudo tienen la distribución característica de grasas con una mayor proporción en la parte superior del cuerpo, en particular abdomen, pecho, cuello y cara y cantidades menores de grasa en las extremidades, que pueden ser considerablemente musculosas. Esta distribución centrípeta de grasas se ha denominado androide y se caracteriza por una alta circunferencia de la cintura. Difiere de la forma ginecoide de obesidad más centrífuga en la que las grasas se localizan más en las caderas y muslos, y menos en las porciones superiores del tronco. Una mayor circunferencia de la cintura aumenta el riesgo de diabetes para cualquier índice de masa corporal dado.

Algunos pacientes, pueden presentar acantosis nigricans; piel hiperpigmentada e hiperqueratósica en las axilas, ingles y nuca. Este signo se relaciona con una considerable resistencia a la insulina.

## **DIAGNOSTICO**

La diabetes mellitus se puede diagnosticar con base en los siguientes criterios, ya sea glucosa plasmática en ayuno, glucosa plasmática a las dos horas posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa, hemoglobina glucosilada o glicemia al azar con presencia de un paciente sintomático.

Las mismas pruebas se realizan para detectar y diagnosticar pacientes con prediabetes. La enfermedad se puede detectar en algún punto de un continuo de diversos escenarios, en pacientes de bajo riesgo, pacientes con alto riesgo de diabetes, pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Los valores de corte para diagnostico son los siguientes:

- **Glucosa plasmática en ayuno > 126mg/dl definiendo ayuno como no ingesta calórica por lo menos 8 horas.**
- **Glucosa plasmática >200mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa de 75gr disueltos en agua.**
- **Hemoglobina glucosilada >6.5%.**

- **Glucosa al azar >200mg/dl en un paciente con síntomas clásicos por hiperglicemia.**

La prueba de hemoglobina glucosilada tiene varias ventajas en comparación con la glucosa plasmática en ayuno y la carga oral de glucosa, ya que no requiere de ayuno para realizarse, y menos variabilidad a lo largo de los días o por enfermedad, sin embargo también cuenta con desventajas como lo son, costo elevado, disponibilidad limitada en ciertos países en vías de desarrollo. Es importante tomar en cuenta la edad, raza, la presencia de enfermedades como anemia y hemoglobinopatías si se emplea hemoglobina glucosilada para diagnosticar diabetes.

Actualmente este valor de corte es aceptado solo para adultos, también varía de acuerdo a la raza, por ejemplo los pacientes afro americanos tienden a tener niveles más altos de hemoglobina glucosilada que personas blancas de origen no hispanico. La presencia de hemoglobinopatías y anemia debe ser tomada en cuenta para la interpretación de resultado, sobre todo en condiciones que aumentan el recambio celular como segundo y tercer trimestre de embarazo, historia de transfusiones recientes, uso de terapia con eritropoyetina y hemólisis, en donde solo se debe emplear los niveles de glucosa en ayunas para diagnóstico.

Para confirmar el diagnóstico se requiere de realizar una segunda prueba con excepción de que el paciente se presente con síntomas clásicos por hiperglucemia y una glucosa al azar > 200mg/dl. Se recomienda que se realice la misma prueba, si se realiza una prueba distinta y se obtienen valores discordantes se debe repetir la prueba con valor por arriba de los cortes establecidos para diagnóstico.

Prediabetes es el término que se usa para pacientes que al realizar la prueba presentan una glucosa alterada en ayuno o un valor de glucosa alterada a las 2 horas de una carga oral de glucosa lo que indica un aumento en el riesgo para el desarrollo de diabetes los valores alterados están asociados en pacientes con obesidad especialmente visceral, dislipidemia con triglicéridos altos, colesterol HDL bajo e hipertensión. Por lo que realizar la prueba está indicado en las siguientes categorías con riesgo incrementado de diabetes.

Adultos de cualquier edad, asintomáticos con sobrepeso IMC > 25kg/m<sup>2</sup> y con un factor de riesgo adicional para diabetes, como lo es el sedentarismo, familiar de primer grado con la enfermedad, afro americano, latino, nativo americano y asiático americano, madres de productos macrosómicos o diagnosticadas con diabetes gestacional, pacientes con hipertensión, triglicéridos >250mg/dl, HDL <35mmol/L, mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pacientes con obesidad severa, acantosis nigricans u otros datos relacionados con resistencia a la insulina, hemoglobina glucosilada >5.7%, glucosa alterada en ayuno, glucosa alterada a las dos horas oral de una carga oral de glucosa, historia de enfermedad cardiovascular, de lo contrario para todas las personas la evaluación se deberá realizar a partir de los 45 años, si los valores son normales se puede repetir la prueba cada tres años o dependiendo de los factores de riesgo del paciente.

Los valores de corte establecidos para prediabetes son los siguientes:

- **Glucosa plasmática en ayuno entre 100 -126 mg/dl.**
- **Glucosa plasmática a las 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa entre 140 – 199 mg/dl.**
- **Hemoglobina glucosilada entre 5.7 – 6.4 %**

## **TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS**

Actualmente el tratamiento de los pacientes incluye educación nutricional, evaluación para búsqueda de complicaciones micro y macrovasculares, intento de alcanzar valores normales de glucosa, minimizar factores de riesgo cardiovascular, y evitar medicamentos que agraven el metabolismo de insulina y de lípidos. Todas las intervenciones deben de ser empleadas con base en los factores individuales de cada paciente, como la edad, expectativa de vida, apoyo familiar y comorbilidades.

Los pacientes con diabetes mellitus recién diagnosticados deben recibir educación para el manejo de la enfermedad, que incluye instrucciones de nutrición, actividad física, control metabólico y prevención de complicaciones. El plan de terapia nutricional es el proceso mediante el cual se diseña una dieta para el paciente diabético basado en sus antecedentes médicos, estilo de vida y factores personales. Para pacientes diabéticos con sobrepeso con IMC > 25-29.9 y para aquellos obesos IMC >30 se debe poner énfasis en la reducción de la ingesta calórica e incremento de la actividad física para poder lograr reducir el peso, la mejora en el control glucémico al reducir de peso se debe a la corrección parcial de dos anormalidades metabólicas, resistencia y secreción inadecuada de insulina. Para pacientes sin sobrepeso la meta es mantener el peso.

Una dieta equilibrada y nutritiva sigue siendo un elemento esencial para la terapia de la diabetes. La American Diabetes Association (ADA) recomienda que alrededor de 45 a 65% de las calorías diarias totales sean en la forma de carbohidratos; 25 a 35% en la forma de grasas de las cuales menos del 7% son grasas saturadas, y entre 10 y 35% en la forma de proteínas. Las recomendaciones actuales para ambos tipos de diabetes siguen limitando el colesterol a 300 mg por día y los individuos con colesterol LDL superior a 100 mg/dl deberían limitar su ingesta dietética de colesterol a 200 mg diarios. La alta ingesta de proteínas puede causar una progresión de enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética; en el caso de estos individuos, se recomienda reducir la ingesta de proteínas a 0.8 kg/día o a cerca de 10% del total de calorías diaria.

Los pacientes adultos con diabetes se les debe promover realizar ejercicio aeróbico, de 30 a 60 minutos de actividad física de moderada la mayoría de los días o 150 minutos a la semana, en ausencia de contraindicaciones como retinopatía proliferativa de moderada a

severa o enfermedad coronaria importante se les debe promover realizar entrenamiento de resistencia por lo menos dos veces por semana, independientemente de la reducción de peso el ejercicio mejora la respuesta a la insulina y retrasa la progresión de la resistencia a la insulina a diabetes.

Los pacientes con diabetes suelen experimentar estrés relacionado a las múltiples responsabilidades del auto cuidado y manejo de la enfermedad. La depresión puede contribuir con el autocuidado, por lo que la psicoterapia mejora el estrés y mejora el control en algunos pacientes.

El tratamiento medico se debe de iniciar al momento del diagnóstico, en la selección de la terapia inicial se debe considerar, la presencia de síntomas debido a hiperglucemia, comorbilidades, niveles de hemoglobina glucosilada las metas individualizadas del tratamiento y la eficacia y efectos adversos de los medicamentos.

En ausencia de contraindicaciones se recomienda metformina como tratamiento inicial junto con modificaciones en el estilo de vida, se puede comenzar con 500mg una vez al día con el primer alimento y si es tolerado añadir una segunda dosis. La metformina se eligió como el medicamento inicial de elección debido a su eficacia en el control de la glucosa, ausencia de ganancia de peso e hipoglucemia, adecuada tolerancia y costo bajo. En pacientes que tienen niveles de hemoglobina glucosilada muy por arriba de metas por ejemplo 8.5- 9.5% se puede emplear insulina como terapia inicial. En pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada no tan elevados pero aun no en metas, se puede emplear de dos a tres medicamentos de las diferentes familias, siempre tomando en cuenta las características de paciente.

Los medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, caen en varias diferentes categorías. Fármacos que pueden actuar sobre el complejo receptor de la sulfonilurea de las células  $\beta$ : las sulfonilureas son los medicamentos más recetados para el tratamiento de la hiperglucemia. El análogo de meglitinida, repaglinida, y el derivado de d-fenilalanina, nateglinida, también fijan al receptor de sulfonilurea y estimulan la secreción de insulina. Medicamentos que reducen las concentraciones de glucosa a causa de sus acciones sobre el hígado, los músculos esqueléticos o el tejido adiposo: la metformina actúa sobre todo en el hígado y los agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), rosiglitazona y pioglitazona, parecen ejercer sus efectos principales en los músculos esqueléticos y el tejido adiposo. Fármacos que afectan la absorción de la glucosa: los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, acarbosa y miglitol, son medicamentos actualmente disponibles de esta clase. Medicamentos que imitan los efectos de la incretina o que prolongan la acción de la misma: los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores DPP-4 caen dentro de esta categoría. Otros fármacos: incluyen pramlintida, que reduce la glucosa mediante la supresión del glucagon y la desaceleración del vaciamiento gástrico.

La insulina está indicada para individuos con diabetes tipo 1, así como para aquéllos con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no responde a la terapia con dieta y a otros

medicamentos para la diabetes. En la actualidad, la insulina humana se produce mediante técnicas de DNA recombinante. Es importante reconocer que los valores que se proporcionan para el tiempo de inicio de la acción, de efecto máximo y de duración de la acción, sólo son aproximados y que existe una enorme variabilidad en estos parámetros de paciente a paciente, e incluso, en el caso de un mismo paciente, dependiendo de la magnitud de la dosis, el sitio de inyección, el nivel de ejercicio, la avidez de los anticuerpos antiinsulínicos circulantes y otras variables menos definidas.

## **COMPLICACIONES AGUDAS**

### **Hipoglucemia**

Las reacciones hipoglucémicas son las complicaciones más comunes que se presentan en pacientes diabéticos bajo tratamiento con insulina. La hipoglucemia puede deberse a las demoras en alimentos, al ejercicio físico inusual sin calorías complementarias o a un aumento en la dosis de insulina. Además, se puede presentar en cualquier paciente que tome medicamentos orales que estimulan las células  $\beta$  del páncreas por ejemplo, sulfonilureas, meglitinida, análogos de la d-fenilalanina, en especial si el sujeto es anciano, padece de enfermedad renal o hepática o si toma otros fármacos que alteran el metabolismo de las sulfonilureas por ejemplo, fenilbutazona, sulfonamidas o warfarina. Se presenta con mayor frecuencia con el uso de sulfonilureas de acción prolongada.

Los signos y síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en los que resultan de la estimulación del sistema nervioso autónomo y aquellos que surgen a partir de la neuroglucopenia. Cuando la glucosa en sangre desciende a cerca de 54 mg/dl, el paciente empieza a experimentar síntomas del sistema nervioso tanto simpático como taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblor, como parasimpático náuseas y hambre. Si estos síntomas autónomos se ignoran y las concentraciones de glucosa descienden aún más, a cerca de 50 mg/dl, aparecen los síntomas neuroglucopénicos, incluyendo irritabilidad, confusión, visión borrosa, cansancio, cefalea y dificultades para hablar. Una disminución adicional en la glucosa por debajo de los 30 mg/dl puede conducir a pérdida de la conciencia e, incluso, a convulsiones.

Al repetirse los episodios de hipoglucemia, se presenta una adaptación y los síntomas autónomos no aparecen sino hasta que las concentraciones de glucosa se encuentran muy por debajo de lo normal, de modo que es común que los primeros síntomas sean de tipo neuroglucopénico. Este trastorno, al que se le denomina hipoglucemia asintomática, es el resultado del fracaso del sistema nervioso autónomo a responder a la hipoglucemia. Esta adaptación del sistema nervioso central a los recurrentes episodios hipoglucémicos se debe a la regulación ascendente de los transportadores GLUT 1 en la barrera hematoencefálica y al aumento del transporte de glucosa al cerebro a pesar de las concentraciones subnormales de glucosa plasmática. Se ha mostrado que la hipoglucemia asintomática puede revertirse manteniendo los niveles de glucosa en concentraciones elevadas durante un periodo de varias semanas. A excepción de la sudoración, la mayoría de los síntomas

simpáticos de la hipoglucemia se encuentra atenuada en los pacientes que reciben agentes betabloqueadores para la angina de pecho o la hipertensión. Aunque no se encuentran contraindicados, estos medicamentos deben utilizarse con cautela en los diabéticos insulino dependientes y se prefieren los agentes bloqueadores  $\beta$ 1-selectivos.

La hipoglucemia en pacientes diabéticos bajo tratamiento con insulina se presenta a consecuencia de tres factores: cuestiones conductuales, alteración de los sistemas contrarreguladores y complicaciones de la diabetes.

Las cuestiones conductuales incluyen la inyección de cantidades excesivas de insulina para las cantidades de carbohidratos que se ingieren. Beber alcohol en exceso, en especial con el estómago vacío, también puede provocar hipoglucemia. En pacientes con diabetes tipo 1, la hipoglucemia puede presentarse durante el ejercicio o, incluso, varias horas después del mismo, de modo que es necesario monitorear los niveles de glucosa y ajustar los alimentos ingeridos y las dosis de insulina. A algunos pacientes no les gusta tener altas concentraciones de glucosa y dan un tratamiento agresivo a cualquier elevación. Estos individuos que empalman sus dosis de insulina, es decir, que se inyectan otra dosis de insulina antes de que la primera inyección haya surtido su efecto completo, pueden desarrollar hipoglucemia.

Las cuestiones contrarreguladoras que producen hipoglucemia incluyen la alteración de la respuesta del glucagon y la alteración de las respuestas simpaticosuprarrenales. Los pacientes con diabetes de más de cinco años de duración pierden su respuesta de glucagon ante la hipoglucemia. A causa de esto, se encuentra en particular desventaja al tratar de protegerse en contra de caídas en las concentraciones de glucosa. Una vez que se pierde la respuesta del glucagon, las respuestas simpaticosuprarrenales adquieren mayor importancia. Por desgracia, la senescencia, la neuropatía autónoma o la hipoglucemia asintomática ocasionada por repetidos episodios hipoglucémicos atenúan aún más a las respuestas simpaticosuprarrenales. De manera ocasional, se genera la enfermedad de Addison en personas con diabetes mellitus tipo 1; cuando esto sucede, los requerimientos de insulina disminuyen de manera significativa y, a menos que se reduzcan las dosis de este fármaco, se presentan episodios recurrentes de hipoglucemia.

Las complicaciones de la diabetes que aumentan el riesgo de hipoglucemia incluyen neuropatía autónoma, gastroparesia e insuficiencia renal. El sistema nervioso simpático es de gran importancia, ya que alerta al individuo en cuanto a las disminuciones de las concentraciones de glucosa provocando síntomas como taquicardia, palpitaciones, sudoración y temblor. La ausencia de las respuestas simpaticosuprarrenales incrementa el riesgo de hipoglucemia. En pacientes con gastroparesia, la insulina que se administra antes de una comida promueve la absorción máxima de glucosa por parte de las células antes de que se absorban los alimentos, lo que provoca la caída de las concentraciones de glucosa. Por último, en el caso de la insuficiencia renal, la hipoglucemia puede presentarse aparentemente a causa de la disminución de la depuración de insulina, así como por la pérdida de la contribución de la gluconeogénesis renal en el estado de posabsorción.



## **Tratamiento de la hipoglucemia**

A fin de tratar la hipoglucemia inducida por insulina, el paciente diabético debe tener tabletas de glucosa o jugo consigo en todo momento. Para la mayoría de los episodios, la ingestión de 15g de carbohidratos es suficiente para revertir la hipoglucemia. Debe instruirse al paciente que verifique sus concentraciones de glucosa en 15 minutos y que vuelva a ingerir más carbohidratos si sus niveles de glucosa siguen bajos.

El personal médico que esté tratando hipoglucemia puede dar 50 ml de una solución de glucosa a 50% por infusión intravenosa rápida. Si no hay terapia intravenosa disponible, puede inyectarse 1 mg de glucagon por vía intramuscular. Si el paciente se encuentra con sopor y no hay glucagon disponible, pueden colocarse cantidades pequeñas de miel, jarabe de arce o gel de glucosa 15 mg dentro del vestíbulo de la boca aunque, en términos generales, está contraindicada la alimentación oral en los pacientes inconscientes. La administración anal de jarabe de arce o miel 30 ml por 500 ml de agua tibia ha resultado efectiva.

La mayoría de los pacientes que llegan a las salas de urgencia con un coma hipoglucémico parecen recuperarse por completo; no obstante, la hipoglucemia profunda o las demoras en terapia pueden provocar deficiencias neurológicas permanentes o, incluso, la muerte. Además, los episodios repetidos de hipoglucemia pueden tener un efecto adverso acumulativo sobre el funcionamiento intelectual. El médico debe hacer un repaso cuidadoso con el paciente de los eventos que conducen a un episodio hipoglucémico. Debe señalarse el uso asociado de otros medicamentos, así como de alcohol o narcóticos. Se debe prestar gran atención a la dieta, patrón de ejercicio, dosis de insulina o sulfonilurea y acatamiento general del régimen prescrito de tratamiento. Cualesquiera factores que se piense hayan contribuido al desencadenamiento del episodio deben identificarse y es necesario hacer recomendaciones que prevengan las recurrencias de esta complicación potencialmente desastrosa de la terapia para la diabetes.

Si el paciente presenta hipoglucemia a causa del uso de algún fármaco hipoglucemiante oral de larga duración por ejemplo, clorpropamida o gliburida o de dosis elevadas de insulina de acción prolongada, está indicada la hospitalización para llevar a cabo un tratamiento con glucosa intravenosa continua y el cuidadoso monitoreo de las concentraciones de glucosa.

Las personas que padecen diabetes y que están bajo tratamiento con hipoglucemiantes también deberían portar un brazalete o collar de alerta médica o llevar una tarjeta similar en la cartera.

## **Cetoacidosis diabética**

Esta complicación aguda de la diabetes mellitus puede ser la primera manifestación de diabetes tipo 1 no diagnosticada con anterioridad o puede ser el resultado del aumento en

los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 durante el curso de alguna infección, traumatismo, infarto de miocardio o cirugía. En todos los casos deben buscarse los factores precipitantes, como una infección, y tratarse de manera adecuada. Se ha encontrado que la cetoacidosis diabética es una de las complicaciones serias más comunes de la terapia con bomba de insulina y se presenta en cerca de 1 de cada 80 meses de tratamiento. Los pacientes con diabetes tipo 2 también pueden exhibir cetoacidosis bajo condiciones de estrés grave, como sepsis, traumatismos o cirugía mayor.

### **Patogénesis**

La deficiencia aguda de insulina provoca la rápida movilización de las reservas energéticas a partir de los depósitos musculares y adiposos, lo que conduce a un mayor flujo de aminoácidos al hígado para su conversión en glucosa y de ácidos grasos para su conversión en cetonas (acetoacetato,  $\beta$ -hidroxibutirato y acetona). Además de este aumento en la disponibilidad del precursor, existe un efecto directo de la baja proporción insulina/glucagon sobre el hígado que promueve el aumento en la producción de cetonas así como de glucosa. En respuesta tanto a la deficiencia aguda de insulina como al estrés metabólico de la cetosis, las concentraciones de hormonas antagonistas de la insulina como corticoesteroides, catecolaminas, glucagon y hormona del crecimiento se elevan de manera consistente. Además, en ausencia de la insulina, se reduce la utilización periférica de la glucosa y las cetonas. La combinación del aumento de producción y disminución de la utilización conduce a la acumulación de estas sustancias en la sangre y las concentraciones plasmáticas de glucosa alcanzan los 500 mg/dl o más y las cetonas llegan a niveles de 8 a 15 mmol/L o más. La cetona predominante es el  $\beta$ -hidroxibutirato y su proporción en relación con el acetoacetato aumenta de 1:1 hasta 5:1.

La hiperglucemia provoca diuresis osmótica que conduce a la hipovolemia intravascular. A medida que progresa, la reducción en la circulación sanguínea renal disminuye la capacidad del riñón para excretar la glucosa, con lo que empeora la hiperosmolaridad. La hiperosmolaridad grave ( $>330$  mOsm/kg) se correlaciona con la depresión del sistema nervioso central y el coma.

De manera similar, la disminución en la excreción renal de iones de hidrógeno agrava la acidosis metabólica que se presenta como resultado de la acumulación de cetoácidos,  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato. Esta acumulación de cetonas puede provocar el vómito, que exacerba la hipovolemia intravascular. Además, la acidosis prolongada puede comprometer el gasto cardíaco y reducir el tono vascular. El resultado puede ser un grave colapso cardiovascular con la generación de ácido láctico, que se añade a la acidosis metabólica ya existente. Puede haber un cierto grado de cetonuria si el paciente se encuentra gravemente estresado o si no ha estado alimentándose por enfermedad. El paciente puede encontrarse acidótico si hay hipovolemia grave con colapso cardiovascular o si hay presencia de sepsis. La orina restante dentro de la vejiga podría seguir con azúcar de un episodio hiperglucémico anterior.

## Características clínicas

La aparición de la cetoacidosis diabética, por lo general se ve precedida por un día o más de poliuria y polidipsia asociadas con fatiga marcada, náuseas y vómito. A la larga, se desencadena el sopor mental que puede progresar al coma declarado. Ante la exploración física, la evidencia de deshidratación en un paciente con sopor, con respiraciones rápidas y profundas, y el aroma afrutado de acetona en el aliento son sugerentes de este diagnóstico. La hipotensión postural con taquicardia indica deshidratación profunda y pérdida de sal. Puede presentarse dolor abdominal e, incluso, sensibilidad en ausencia de enfermedades abdominales y, por lo regular, hay señales de hipotermia leve.

## Laboratorio

De manera típica, el paciente con cetoacidosis moderadamente grave tiene concentraciones de glucosa en plasma de 350 a 900 mg/dl, cetonas séricas positivas a una dilución de 1:8 o mayor, hiperpotasemia de 5 a 8 mEq/L, hiponatremia leve de cerca de 130 mEq/L, hiperfosfatemia de 6 a 7 mg/dl y elevaciones de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. La acidosis puede ser extrema pH entre 6.9 a 7.2 con concentraciones de bicarbonato entre 5 a 15 mEq/L; hay presencia de pCO<sub>2</sub> baja 15 a 20 mmHg secundaria a la hiperventilación.

La pérdida de líquidos es de alrededor de 100 ml/kg. La hiperpotasemia se presenta a pesar de la pérdida de potasio corporal total debido al movimiento del potasio de los espacios intracelulares a los espacios extracelulares en la acidosis sistémica. El déficit promedio de potasio corporal total resultante de la diuresis osmótica, la acidosis y las pérdidas gastrointestinales es de cerca de 3 a 5 mEq/kg del peso corporal. De manera similar, a pesar de la elevación del fosfato sérico, el fósforo corporal total por lo general se encuentra reducido. Con frecuencia hay carencias de sodio en suero a causa de la pérdida de iones de sodio por la poliuria y el vómito es de 7 a 10 mEq/kg y debido a que la hiperglucemia extrema moviliza el agua intracelular al compartimento intersticial por cada 100 mg/dl de glucosa plasmática superior a lo normal, el sodio sérico disminuye en 1.6 mEq/L. La osmolalidad sérica puede medirse de manera directa mediante análisis estándar de la depresión del punto de congelación o se puede estimar al calcular la molaridad de sodio, cloro y glucosa dentro del suero. Una fórmula conveniente para estimar la osmolalidad sérica efectiva es:  $mOsm/kg = 2[\text{medida de Na}^+] + \text{Glucosa (mg/dl)} / 18$ .

En los humanos, la osmolalidad sérica efectiva se encuentra entre los 280 y 300 mOsm/kg. La depresión del sistema nervioso central o el coma suceden cuando la osmolalidad sérica efectiva se encuentra por encima de los 320 a 330 mOsm/L.

En alrededor de 90% de los casos, hay una elevación de amilasa sérica. No obstante, es frecuente que esto represente la amilasa salival, así como pancreática, y se correlaciona de manera deficiente con síntomas de pancreatitis, como dolor y vómito. Por ende, en los pacientes con cetoacidosis diabética, una elevación en amilasa sérica no justifica un

diagnóstico de pancreatitis aguda; la lipasa sérica puede resultar de utilidad si se considera un diagnóstico de pancreatitis.

## Tratamiento

Los pacientes con DKA leve se encuentran alertas y tienen un pH entre 7.25 y 7.30; aquéllos con DKA moderada exhiben un pH entre 7.0 y 7.24 y se encuentran alertas o ligeramente somnolientos; y los que tienen DKA grave se encuentran con sopor y presentan un pH de <7.0. Aquéllos con DKA leve pueden recibir tratamiento en la sala de urgencias, pero los pacientes que presentan DKA moderada a grave requieren de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de cuidados intermedios.

Las metas terapéuticas son restaurar el volumen plasmático y la perfusión de los tejidos; reducir la glucosa en sangre y la osmolalidad a niveles normales; corregir la acidosis; reemplazar las pérdidas de electrolitos; e identificar y tratar los factores precipitantes. Se recomienda la intubación gástrica en el paciente comatoso a fin de prevenir el vómito y la aspiración que puede presentarse a causa de atonía gástrica, una complicación común de la cetoacidosis diabética. En pacientes con insuficiencia cardíaca o renal preexistente o en aquellos que se encuentran en colapso cardiovascular grave, debe insertarse un catéter de Swan-Ganz para evaluar el grado de hipovolemia y monitorear la administración subsiguiente de líquidos. Durante el periodo inicial del tratamiento, la glucosa plasmática debe registrarse cada hora y los electrolitos y el pH al menos cada 2 a 3 horas. Debería utilizarse un glucómetro portátil para ajustar las dosis de insulina.

- 1. Reemplazo de líquidos.** En la mayoría de los pacientes adultos, el déficit de líquidos es entre 4 y 5 litros. Una vez que se establece el diagnóstico de cetoacidosis diabética en la sala de urgencias, se necesita la administración de al menos dos litros de solución salina isotónica (solución salina a 0.9%) en el paciente adulto en las primeras 2 a 3 horas a fin de ayudar a restaurar el volumen plasmático y estabilizar la presión arterial, al mismo tiempo que se reduce el estado hiperosmolar de manera inmediata. Además, al mejorar la circulación plasmática renal, el reemplazo de líquidos también restaura la capacidad renal para excretar iones de hidrógeno, con lo que de igual manera se mejora la acidosis. Después de administrar los primeros dos litros de líquido, éste debe cambiarse a una solución salina a 0.45%, administrada a una frecuencia de 300 a 400 ml/h, porque la pérdida de agua excede las pérdidas de sodio en la diabetes descontrolada con diuresis osmótica. El no proporcionar el reemplazo suficiente del volumen al menos 3 a 4 litros en 8 horas para restaurar la perfusión normal es una de las limitaciones terapéuticas más graves que afectan la recuperación satisfactoria. Del mismo modo, un reemplazo excesivo de líquidos >5 litros en 8 horas puede contribuir al síndrome de dificultad respiratoria aguda o a edema cerebral. Cuando la glucosa en sangre disminuya a alrededor de 250 mg/dl, los líquidos deben cambiarse a solución de glucosa a 5% para conservar la concentración de glucosa plasmática en un rango de 250 a 300 mg/dl. Esto evita que se desencadene una hipoglucemia y también reduce las

probabilidades de edema cerebral, que puede presentarse ante una disminución demasiado rápida de la glucemia.

- 2. Insulina.** Después de que se inicia el reemplazo de líquidos, debe proporcionarse un bolo intravenoso de 0.15 U de insulina regular por kg de peso corporal para estimular los receptores insulínicos de los tejidos. Esto inhibe tanto la gluconeogénesis como la cetogénesis, al mismo tiempo que promueve la utilización de la glucosa y de los ácidos cetónicos. Después del bolo inicial, se inicia una infusión de insulina a una frecuencia de 0.1 U/kg/h. La infusión de insulina debe colocarse en Y con la infusión de líquidos para que pueda alterarse el reemplazo de líquidos sin alterar la frecuencia de administración de insulina. Si las concentraciones de glucosa en plasma no logran disminuir al menos 10% durante la primera hora, se recomienda repetir la dosis de carga. En raras ocasiones se presenta un paciente con resistencia a la insulina; esto requiere duplicar la dosis de insulina cada 2 a 4 horas si la hiperglucemia no mejora después de las primeras dos dosis de insulina y del reemplazo de líquidos. La dosis de insulina debe ajustarse con la meta de disminuir las concentraciones de glucosa en cerca de 50 a 70 mg/dl/h. Si las circunstancias clínicas impiden el uso de una infusión de insulina, entonces puede administrarse por vía intramuscular. Se administra un bolo intravenoso inicial de insulina humana regular de 0.15 U/kg y se aplica la misma dosis por vía intramuscular al mismo tiempo. En adelante, se aplica insulina regular por vía intramuscular cada hora a una dosis de 0.1 U/kg hasta que las concentraciones de glucosa en sangre disminuyan a cerca de 250 mg/dl, momento en que la insulina se puede aplicar por vía subcutánea. Debe continuarse la terapia insulínica, ya sea como infusión continua o en forma de inyecciones aplicadas cada hora o dos, hasta lograr la normalización del pH arterial.
- 3. Potasio.** Las pérdidas de potasio corporal total por poliuria o vómito pueden ser de hasta 200 mEq. Sin embargo, debido al paso del potasio del interior de las células y hacia el espacio extracelular a consecuencia de la acidosis, el potasio sérico suele encontrarse en niveles normales o algo elevados antes de iniciar el tratamiento. A medida que se corrige la acidosis, el potasio regresa al interior de las células y puede desencadenarse una hipopotasemia si no se instituye el reemplazo del mismo. Si el paciente no se encuentra urémico y su excreción de orina es normal, se debe infundir cloruro de potasio en dosis de 10 a 30 mEq/h durante la segunda y tercera hora después de iniciado el tratamiento. Si el potasio sérico se encuentra en concentraciones inapropiadamente normales o bajas, el reemplazo debe iniciarse más pronto y, por el contrario, debe demorarse si el potasio sérico no responde a la terapia inicial y permanece por encima de los 5 mEq/L, como sucede en casos de insuficiencia renal. Los pacientes cooperativos con cetoacidosis leve pueden recibir parte del potasio, o su totalidad, mediante reemplazo oral. Un electrocardiograma puede ser de utilidad para monitorear las concentraciones de potasio del paciente: las ondas T en pico indican hiperpotasemia, mientras que las ondas T aplanadas con ondas U son señal de hipopotasemia. Deben prescribirse alimentos con alto contenido de potasio en cuanto el paciente se haya recuperado lo suficiente como

para recibir sus alimentos por vía oral. El jugo de tomate contiene 14 mEq de potasio por cada 240 ml y un plátano mediano contiene alrededor de 10 mEq de potasio.

- 4. Bicarbonato de sodio.** Se ha cuestionado el uso de bicarbonato de sodio en el manejo de la cetoacidosis diabética debido a las potenciales consecuencias dañinas siguientes: 1) generación de hipopotasemia por el rápido ingreso del potasio al interior de las células si se hace una hipercorrección de la acidosis; 2) anoxia hística a causa de la reducción de la disociación del oxígeno de la hemoglobina cuando la acidosis se revierte de manera rápida por desviación hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno, y 3) acidosis cerebral producida por la disminución del pH del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, debe enfatizarse que estas consideraciones son de menor importancia ante la presencia de acidosis grave. Por ende, se recomienda administrar bicarbonato de sodio a pacientes diabéticos con cetoacidosis si el pH de la sangre arterial se encuentra en 7.0 o menos con un monitoreo cuidadoso para evitar una compensación excesiva. Puede repetirse hasta que el pH arterial llegue a 7.1, pero no debe administrarse si el pH es 7.1 o mayor, ya que el bicarbonato adicional aumenta el riesgo de alcalosis metabólica de rebote a medida que se metabolizan las cetonas. La alcalosis moviliza al potasio del suero a las células, lo que puede precipitar una arritmia cardíaca letal. Como se señaló antes, debe tomarse muy en cuenta la colocación de un catéter venoso central al administrar líquidos a pacientes gravemente enfermos con compromiso cardiovascular.
- 5. Fósforo.** El reemplazo de fósforo rara vez se necesita en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. No obstante, si se presenta una hipofosfatemia grave de menos de 1 mg/dl (<0.35 mmol/L) durante la terapia insulínica, puede reemplazarse una pequeña cantidad de fósforo por hora en forma de sal de potasio. La corrección de la hipofosfatemia ayuda a restaurar la capacidad de tamponado del plasma, con lo que se facilita la excreción renal del hidrógeno. También corrige la alteración en la disociación del oxígeno de la hemoglobina mediante la regeneración del 2,3-difosfoglicerato. A fin de minimizar el riesgo de inducir tetania por un reemplazo demasiado rápido del fósforo, el déficit promedio de 40 a 50 mmol de fosfato debe reemplazarse a una tasa no mayor de 3 a 4 mmol/h en una persona de 60 a 70 kg de peso.
- 6. Acidosis hiperclorémica durante la terapia.** Debido a la considerable pérdida de ácidos cetónicos en la orina durante la fase inicial de la terapia, se pierde el sustrato para la regeneración subsiguiente de bicarbonato y se ve alterada la corrección del déficit total de bicarbonato. Una porción de la deficiencia de bicarbonato se reemplaza con iones de cloro infundidos en grandes cantidades en forma de solución salina para corregir la deshidratación. En la mayoría de los pacientes, a medida que se resuelve la cetoacidosis durante el reemplazo de insulina, emerge un patrón hiperclorémico de bajo bicarbonato con una brecha aniónica normal. Ésta es

una situación benigna que se revierte por sí misma a lo largo de las siguientes 12 a 24 horas una vez que se deja de administrar la solución salina intravenosa.

## **TRANSICIÓN A UN RÉGIMEN DE INSULINA SUBCUTÁNEA**

Una vez que se controla la cetoacidosis diabética y el paciente se encuentra alerta y en posibilidades de comer, debe iniciarse la terapia insulínica subcutánea. De inicio, existe la posibilidad de que el paciente presente una significativa resistencia hística a la insulina y que requiera de una dosis total diaria de insulina de cerca de 0.6 U/kg. La mitad de la dosis total diaria se puede administrar en la forma de insulina basal de acción prolongada, y la otra mitad en forma de insulina de acción corta antes de las comidas. El paciente debe recibir la inyección de la insulina basal y una dosis del análogo de insulina de acción rápida con la primera comida, y se debe descontinuar la infusión de insulina una hora después. La superposición de la acción de la insulina subcutánea y de la infusión de insulina es necesaria para evitar una recidiva de la cetoacidosis diabética. El aumento en la resistencia de los tejidos a la insulina sólo estará presente unos cuantos días como máximo y, a medida que el paciente mejore, deben reducirse las dosis de insulina basal y de los bolos a fin de evitar la hipoglucemia.

### **Complicaciones y pronóstico**

La infusión de insulina a bajas dosis y el reemplazo de líquidos y electrolitos, en combinación con el monitoreo cuidadoso de las respuestas clínicas y de laboratorio del paciente a la terapia, produjeron una reducción espectacular en las tasas de mortalidad de la cetoacidosis diabética a menos de 5%. No obstante, esta complicación representa un riesgo importante en el caso de los pacientes ancianos, que tienen tasas de mortalidad de más de 20% y en pacientes en quienes se ha demorado el tratamiento y se encuentran en coma profundo. Los infartos agudos al miocardio y los infartos intestinales posteriores a una hipotensión prolongada empeoran el panorama. Las alteraciones renales preexistentes empeoran el diagnóstico, ya que el riñón desempeña un papel central en la compensación del pH y de las anormalidades electrolíticas. El edema cerebral sintomático se presenta sobre todo en la población pediátrica. Los factores de riesgo para su desencadenamiento incluyen acidosis basal grave, rápida corrección de la hiperglucemia y excesos en la administración de volumen durante las primeras cuatro horas. La cefalea o deterioro en el estado mental durante el tratamiento debe conducir a la consideración de esta complicación. El pilar de tratamiento es la aplicación de manitol a una dosis de 1 a 2 g/kg en un periodo de 15 minutos. El exceso de la infusión de cristaloides puede precipitar un edema pulmonar. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una complicación inusual del tratamiento de la cetoacidosis diabética.

### **ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO**

Esta forma de coma hiperglucémico se caracteriza por hiperglucemia grave, hiperosmolalidad y deshidratación en ausencia de cetosis significativa. Se presenta en

pacientes con diabetes leve u oculta y por lo regular los pacientes son de mediana edad o ancianos. Se genera letargo y confusión a medida que la osmolalidad sérica excede los 300 mOsm/kg, y puede presentarse coma si la osmolalidad excede los 330 mOsm/kg. Es común que haya insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca congestiva subyacente y la presencia de cualquiera de ambos padecimientos empeora el pronóstico. A menudo, se puede identificar un suceso precipitante como pulmonía, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, quemaduras o una intervención quirúrgica reciente. Ciertos fármacos, como fenitoína, diazóxido, glucocorticoides y diuréticos de tiazida se han visto implicados en su desencadenamiento, como también lo están los procedimientos asociados con las cargas de glucosa, como la diálisis peritoneal.

### **Patogénesis**

Una deficiencia parcial o relativa de insulina puede iniciar el síndrome al reducir la utilización de la glucosa por parte de músculos, grasa e hígado, al mismo tiempo que promueve la hiperglucagonemia y aumenta la producción de glucosa por parte del hígado. El resultado es una hiperglucemia que conduce a glucosuria y diuresis osmótica con pérdidas de agua obligatorias. Se cree que la presencia de cantidades, incluso pequeñas de insulina, evita la generación de la cetosis mediante la inhibición de la lipólisis en las reservas adiposas. Por ende, aun cuando una baja proporción de insulina-glucagon promueve la cetogénesis en el hígado, la disponibilidad limitada de ácidos grasos precursores libres de la periferia limita la velocidad con la que se forman las cetonas. Si el paciente es incapaz de mantener una ingesta adecuada de líquidos debido a una enfermedad aguda o crónica asociada, o porque ha sufrido una pérdida excesiva de líquidos por ejemplo, a causa de quemaduras o de tratamiento con diuréticos, se propicia una deshidratación marcada. A medida que se contrae el volumen plasmático, se genera una insuficiencia renal; a su vez, esto limita la excreción renal de glucosa y contribuye de manera importante al aumento de la glucosa y osmolalidad séricas. Conforme la osmolalidad sérica excede los 320 a 330 mOsm/kg, se extrae agua de las neuronas, lo cual produce obnubilación mental y coma.

### **Características clínicas**

El inicio de un estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico puede ser insidioso y estar precedido de días o semanas de síntomas de debilidad, poliuria y polidipsia. Son comunes los antecedentes de una ingesta reducida de líquidos, sea a causa de la ausencia inapropiada de sed, alteraciones gastrointestinales o, en el caso de pacientes ancianos o postrados en cama, la falta de acceso al agua. En ocasiones pueden presentarse antecedentes de la ingesta de grandes cantidades de líquidos que contienen glucosa, como bebidas carbonatadas o jugo de naranja; por lo general, estos pacientes presentan una menor hiperosmolaridad que aquéllos en quienes había alguna restricción en la ingesta de líquidos. La ausencia de las características tóxicas de la cetoacidosis puede demorar el reconocimiento del síndrome y, por ende, retrasar la institución de terapia hasta que la deshidratación es profunda. A causa de esta demora en el diagnóstico, es frecuente que la



hiperglucemia, hiperosmolalidad y deshidratación del coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico sean más graves que en el caso de la cetoacidosis diabética.

La exploración física revela la presencia de una deshidratación profunda caídas ortostáticas en la presión arterial y aumento del pulso, taquicardia supina o, incluso, choque declarado, sequedad de las membranas mucosas, disminución de la turgencia de la piel. Es posible que el paciente se encuentre aletargado, confuso o comatoso. Hay ausencia de respiraciones de Kussmaul a menos que el suceso precipitante del estado hiperosmolar también haya conducido a la generación de una acidosis metabólica por ejemplo, sepsis o infarto de miocardio con choque.

### **Laboratorio**

Hay presencia de hiperglucemia extrema con valores de glucosa en sangre entre 800 y hasta 2 400 mg/dl. En casos leves en que la deshidratación es menos extrema, la hiponatremia por dilución, así como las pérdidas de sodio en orina, pueden reducir las concentraciones de sodio en suero a cerca de 120 a 125 mEq/L; hasta cierto grado, esto protege en contra de una hiperosmolalidad extrema. Sin embargo, una vez que la deshidratación progresa aún más, el sodio sérico puede exceder los 140 mEq/L, con lo que se producen osmolalidades séricas de 330 a 440 mOsm/kg. Por lo general, la cetosis es leve o ausente; sin embargo, puede presentarse un grado inferior de cetonuria si el paciente no ha comido a causa de alguna enfermedad. La acidosis no forma parte del estado hiperglucémico hiperosmolar, pero puede estar presente a causa de otros padecimientos agudos subyacentes por ejemplo, sepsis, insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio. La azoemia prerrenal es habitual con concentraciones frecuentes de nitrógeno ureico en sangre por encima de los 100 mg/dl.

El médico debe iniciar una búsqueda exhaustiva del evento que precipitó el estado hiperglucémico hiperosmolar si no es evidente después de la toma inicial de antecedentes y la exploración física. Deben obtenerse radiografías de tórax y cultivos de sangre, orina y otros líquidos corporales para tratar de encontrar fuentes ocultas de sepsis. Se pueden solicitar análisis de enzimas cardíacas y electrocardiogramas en serie para tratar de encontrar evidencia de un infarto silente de miocardio.

### **Tratamiento**

- 1. Reemplazo de líquidos.** La deficiencia de líquidos puede ser de hasta 100 a 200 ml/kg o alrededor de 9 litros. Si hay presencia de colapso circulatorio, la terapia con líquidos debe iniciarse con solución salina isotónica. En todos los demás casos, es preferible la solución salina hipotónica normalmente a 0.45%, ya que estos pacientes exhiben hiperosmolaridad con pérdidas considerables de agua corporal y exceso de solutos en el compartimento vascular. Pueden requerirse desde 4 a 6 litros de líquidos durante las primeras 8 a 10 horas. Es esencial un cuidadoso monitoreo de la cantidad y tipo de líquidos, de la excreción de orina, de la presión

arterial y del pulso. Debe considerarse la colocación de un catéter de presión venosa central que guíe el reemplazo de líquidos, en especial si el paciente es anciano o tiene alguna enfermedad renal o cardíaca subyacente. Debido a que la terapia insulínica disminuye la glucosa plasmática y, por ende, la osmolalidad sérica, es posible que sea necesario cambiar a solución salina isotónica en algún momento del tratamiento. Una vez que la glucosa en sangre alcance niveles de 250 mg/dl, debe utilizarse 5% de dextrosa en una solución salina a 0.45 o 0.9% en lugar de los líquidos libres de azúcar. Cuando se recupere la conciencia, debe alentarse al paciente a ingerir líquidos por vía oral.

- 2. Reemplazo de electrolitos.** La hiperpotasemia se encuentra menos marcada y se pierde mucho menos potasio en la orina durante la diuresis osmótica del coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico que en la cetoacidosis diabética. Por lo tanto, hay una pérdida menor total de potasio y se requiere de un reemplazo menor de potasio para restaurar las reservas a niveles normales. No obstante, debido a que el potasio sérico inicial no se encuentra elevado y a que desciende con rapidez a medida que la terapia insulínica permite que el potasio y la glucosa ingresen en las células, se recomienda que el reemplazo de potasio se inicie antes que en el caso de los pacientes cetósicos: se pueden añadir 10 mEq de cloruro de potasio al litro inicial de líquido administrado si el potasio sérico inicial no se encuentra elevado y si el paciente está orinando. Si el fósforo sérico cae por debajo de 1 mg/L durante la terapia con insulina, se puede proporcionar reemplazo de fosfatos por vía intravenosa con las mismas salvedades que se indican en el caso de pacientes cetoacidóticos. Si el paciente se encuentra alerta y cooperativo, parte del reemplazo de potasio y fósforo puede proporcionarse por vía oral.
- 3. Terapia insulínica.** En general, se requiere menos insulina para reducir la hiperglucemia de los pacientes no cetósicos que la de los pacientes con cetoacidosis diabética. De hecho, el reemplazo de líquidos por sí solo puede disminuir las concentraciones de glucosa de manera significativa. Un bolo inicial de insulina de 0.15 U/kg se sigue de una velocidad de infusión de insulina de 0.1 U/kg/h ajustada para reducir la glucosa en sangre por 50 a 70 mg/ dl/h. Una vez que el paciente se estabiliza y sus concentraciones de glucosa en sangre descienden a cerca de 250 mg/dl, puede administrarse la insulina por vía subcutánea.

### **Complicaciones y pronóstico**

La grave deshidratación y el estado de diuresis disminuida pueden predisponer al paciente a complicaciones como infarto de miocardio, isquemia, embolia pulmonar, trombosis venosa mesentérica y coagulación intravascular diseminada. El abordaje principal para la prevención de estas complicaciones es la reposición de líquidos en grandes cantidades. La profilaxis con heparina a dosis bajas resulta razonable. La rabdomiólisis es una complicación conocida del estado hiperosmolar y es necesario estar atento a la misma y tratarla.

La tasa general de mortalidad del coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico es 10 veces mayor al de la cetoacidosis diabética, sobre todo a causa de su mayor incidencia entre pacientes ancianos, quienes pueden exhibir compromisos del sistema cardiovascular u otras enfermedades importantes asociadas. Cuando se equipara a los pacientes por edad, el pronóstico de estas dos formas de coma hiperosmolar son razonablemente comparables.

## **COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIABETES MELLITUS**

En la mayoría de los pacientes con diabetes se presenta un número de cambios patológicos a intervalos variables durante el curso de la enfermedad. Estas modificaciones afectan sobre todo al sistema cardiovascular; no obstante, también se generan en los nervios, piel y cristalino. Además de estas complicaciones, los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de ciertos tipos de infecciones.

La enfermedad vascular diabética se divide de manera conveniente en dos categorías principales: enfermedad microvascular y enfermedad macrovascular. Se han propuesto cuatro mecanismos moleculares para el daño inducido por la glucosa: 1) aumento del flujo de la vía de los polioles; 2) aumento en la formación de los productos finales de la glucación avanzada (AGE); 3) activación de la proteína cinasa C, y 4) aumento en el flujo de la vía de la hexosamina.

## **COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS**

### **Retinopatía diabética**

Existen dos categorías principales de retinopatía diabética: no proliferativa y proliferativa. La retinopatía no proliferativa representa la etapa inicial del compromiso de la retina a causa de la diabetes y se caracteriza por cambios como microaneurismas, hemorragias puntiformes, exudados y edema retiniano. Cuando este proceso sucede en la mácula se denomina edema macular, el área de mayor concentración de células visuales interfiere con la agudeza visual; ésta es la causa más común de alteración visual en la diabetes tipo 2.

La retinopatía proliferativa implica el crecimiento de nuevos capilares y tejido fibroso dentro de la retina y hacia el interior de la cámara vítrea, como consecuencia de la oclusión de los vasos pequeños, lo que provoca una hipoxia retiniana; a su vez, esto estimula la generación de nuevos vasos. La formación de vasos nuevos puede presentarse en el disco óptico o en otra localización de la retina. Por lo general, la visión es normal hasta que sucede una hemorragia vítrea o un desprendimiento de retina.

La fotocoagulación panretiniana extensiva con xenón o argón y el tratamiento focal de vasos nuevos reduce las pérdidas graves de visión en las que la retinopatía proliferativa se asocia con hemorragias vítreas recientes, o en los casos en que la proliferación de vasos nuevos se encuentra sobre o cerca del disco óptico. El edema macular, también responde a la terapia panretiniana con mejoras en la agudeza visual si se detecta a tiempo. Evitar el uso del

tabaco y la corrección de la hipertensión asociada son medidas terapéuticas importantes en el manejo de la retinopatía diabética.

### **Catarata**

En los pacientes diabéticos se presentan dos tipos de cataratas: subcapsulares y seniles. La catarata subcapsular se desarrolla en los pacientes con diabetes tipo 1, puede aparecer de manera súbita y tiene una correlación significativa con la hiperglucemia de la diabetes descontrolada. Este tipo de catarata tiene un aspecto floculado o de copos de nieve y se genera justo por debajo de la cápsula del cristalino.

La catarata senil representa un cambio esclerótico del núcleo del cristalino. Es, con mucho, el tipo más común de catarata en adultos diabéticos y no diabéticos y tiende a presentarse a menor edad en los pacientes diabéticos, en especial si su control glucémico es deficiente. Dos anormalidades que se encuentran en los pacientes diabéticos, y que se relacionan con concentraciones elevadas de glucosa en sangre, pueden contribuir a la formación de cataratas: 1) glucosilación de la proteína del cristalino y 2) un exceso de sorbitol, que se forma a partir de las cantidades excesivas de glucosa que se encuentran dentro del cristalino de pacientes insulino dependientes. La acumulación del sorbitol conduce a cambios osmóticos en el cristalino que, a la larga, ocasionan fibrosis y la formación de cataratas.

## **COMPLICACIONES RENALES**

### **Nefropatía diabética**

De inicio, la nefropatía diabética se manifiesta por la presencia de proteinuria. El engrosamiento de las membranas basales capilares y del mesangio de los glomérulos renales produce grados diversos de glomeruloesclerosis e insuficiencia renal. La glomeruloesclerosis difusa es más común que la glomeruloesclerosis nodular intercapilar llamadas lesiones de Kimmelstiel-Wilson; ambas producen una importante proteinuria.

Los métodos sensibles de radioinmunoensayo han permitido la detección de concentraciones de microgramos de albúmina urinaria. Las recolecciones de orina de 24 horas, además de ser inconvenientes para el paciente, también muestran una amplia variabilidad en la excreción de la albúmina. Es por esto que es preferible analizar la proporción albúmina-creatinina en una muestra aislada de orina, tomada temprano en la mañana justo al despertar, una proporción de albúmina ( $\mu\text{g/L}$ ) contra creatinina ( $\text{mg/L}$ )  $<30 \mu\text{g/mg}$  de creatinina es normal, mientras que una proporción entre 30 y 300  $\mu\text{g/mg}$  de creatinina sugiere microalbuminuria anormal. Al menos dos muestras de orina aisladas tomadas en la mañana a lo largo de un periodo de 3 a 6 meses deben ser anormales antes de que se justifique un diagnóstico de microalbuminuria. La futura insuficiencia renal puede predecirse mediante tasas persistentes de excreción de albúmina superiores a los 30  $\mu\text{g/min}$ . El control glucémico, así como una dieta baja en proteínas (0.8 g/kg/ día), pueden reducir tanto la hiperfiltración como la microalbuminuria elevada en pacientes en las primeras etapas de diabetes, y en aquéllos con nefropatía diabética incipiente. Los

aumentos en microalbuminuria se correlacionan con ascensos en la presión arterial, y la terapia antihipertensiva disminuye la microalbuminuria. Si el tratamiento es inadecuado, la enfermedad progresa con proteinuria de gravedad variable, lo que en ocasiones lleva a síndrome nefrótico con hipoalbuminemia, edema y aumentos en colesterol LDL circulante, así como azoemia progresiva.

La hemodiálisis ha tenido un éxito limitado en el tratamiento de la insuficiencia renal provocada por nefropatía diabética, sobre todo a causa de la progresión de la enfermedad de grandes vasos que provoca la muerte y por discapacidad debida a isquemias e infartos de miocardio. La creciente experiencia con la diálisis peritoneal ambulatoria crónica sugiere que podría ser un método más conveniente para proporcionar la diálisis con un menor índice de complicaciones. El trasplante de riñón, en especial de donantes emparentados, con frecuencia resulta exitoso.

## **COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS**

### **Neuropatía diabética**

La neuropatía periférica y autónoma son las dos complicaciones más comunes de ambos tipos de diabetes. Se cuenta con un conocimiento parco de la patogénesis de ambos tipos de neuropatía. Se piensa que las neuropatías sensoriales simétricas y motoras periféricas, así como las neuropatías autónomas, todas las cuales son mucho más comunes, son el resultado de complicaciones metabólicas. No existe ningún tratamiento eficaz para cualquiera de las neuropatías. Aun así, diversos ensayos clínicos a largo plazo han mostrado de manera definitiva que la normalización de las concentraciones de glucosa en sangre puede prevenir la aparición y progresión de esta complicación.

## **COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES**

### **Cardiopatía**

En el corazón se generan microangiopatías que pueden explicar la existencia de las cardiomiopatías congestivas que se observan en los pacientes diabéticos sin enfermedad demostrable de las arterias coronarias. No obstante, de manera mucho más común, la insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos es a consecuencia de la aterosclerosis coronaria. El infarto de miocardio es 3 a 5 veces más común en pacientes diabéticos que en controles equiparados por edad, y la principal causa de muerte entre pacientes con diabetes tipo 2. El riesgo de enfermedad cardiovascular también aumenta en el caso de pacientes con diabetes tipo 1, aunque el riesgo absoluto es menor que en los sujetos con diabetes tipo 2. Las mujeres diabéticas pierden la protección en contra de los infartos de miocardio que se encuentra presente durante su edad fértil. El incremento en el riesgo de aterosclerosis en personas diabéticas podría reflejar la combinación entre hiperlipidemia, anomalías de la adhesividad plaquetaria, factores de coagulación, hipertensión y estrés oxidativo e inflamación.

Disminuir el colesterol LDL reduce los primeros eventos en pacientes sin enfermedad coronaria conocida y eventos secundarios en pacientes que padecen de patologías coronarias conocidas. Se recomienda que los pacientes diabéticos tengan una meta de colesterol LDL <100 mg/dl. Reducir el colesterol LDL a 70 mg/dl puede tener beneficios adicionales, y es una meta razonable para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 que presenta múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La ADA también recomienda reducir la presión arterial a 130/80 mmHg o menos. La aspirina (81 a 325 mg diarios) inhibe la síntesis de tromboxanos por parte de las plaquetas y es eficaz en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o embolia. La recomendación actual es administrar aspirina a aquellas personas diabéticas que se encuentren en mayor riesgo de eventos cardiovasculares o más de 10% de riesgo de eventos cardiovasculares en 10 años.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Las enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en una epidemia mundial que amenaza la esperanza y la calidad de vida porque aumenta los casos de muerte y discapacidad, en especial la diabetes mellitus en México y en el mundo, sus complicaciones agudas y crónicas asociadas a la alta mortalidad y morbilidad nos exigen el conocimiento profundo de la enfermedad, así como los factores precipitantes para prevenir y tratar las mismas.

## **JUSTIFICACIÓN**

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades sistémicas, crónico degenerativas, con grados variables de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales. Según la Organización Mundial de la Salud en su informe mundial sobre la diabetes del 2016, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014. En 2012 hubo 1.5 millones son causadas directamente por la Diabetes. En México, la Diabetes Mellitus ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres. Los niveles incrementados de glucosa predisponen a condiciones clínicas como la cetoacidosis diabética y estado hiperoosmolar. Los niveles anormalmente bajos de glucosa ocurren como consecuencia de evitar comidas, ejercitarse más de lo normal o dosis de medicamentos muy altas. Las complicaciones agudas contribuyen de manera importante al aumento de la mortalidad, costos hospitalarios y pobre calidad de vida. Sin embargo no se cuenta con datos exactos sobre la prevalencia de estas complicaciones agudas actualmente. Hoy en día la diabetes se clasifica en cuatro grandes grupos principales con base en los mecanismos fisiopatológicos o etiológicos conocidos: tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. Tratándose 90% de los casos tipo 2. La diabetes tipo 1 tiene una mediación inmune en 95% de los casos e idiopática en menos de 5% . La diabetes tipo 2 es un trastorno heterogéneo y quizá representa un gran número de distintos daños genéticos y ambientales primarios diferentes que conducen a la relativa deficiencia de insulina; un desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma. Los pacientes con diabetes tipo 1 exhiben síntomas y signos relacionados con hiperglucemia e hipercetonemia. La gravedad de la deficiencia de insulina y la agudeza con la que se desarrolle el estado catabólico determina la intensidad del exceso osmótico y cetósico. Por lo general, los pacientes con diabetes tipo 2 exhiben una deficiencia insulínica menos grave que los pacientes tipo 1, y los síntomas y signos reflejan esta diferencia. Muchos pacientes con diabetes tipo 2 tienen un inicio insidioso de la hiperglucemia y pueden permanecer un poco asintomáticos al inicio de la enfermedad. Los pacientes con una deficiencia insulínica más grave tendrán los síntomas clásicos de poliuria, sed, visión borrosa, parestesias y fatiga. La diabetes mellitus se puede diagnosticar con base en los siguientes criterios, ya sea glucosa plasmática en ayuno  $>126\text{mg/dl}$ , glucosa plasmática a las dos horas posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa  $>200\text{mg/dl}$ , hemoglobina glucosilada  $>6.5\%$  o glicemia al azar  $>200\text{mg/dl}$  con presencia de un paciente sintomático. Actualmente el tratamiento de los pacientes incluye educación nutricional, evaluación

para búsqueda de complicaciones micro y macrovasculares, intento de alcanzar valores normales de glucosa mediante antidiabéticos orales y/o insulina, y minimizar factores de riesgo cardiovascular.

Todas las intervenciones deben de ser empleadas con base en los factores individuales de cada paciente, como la edad, expectativa de vida, apoyo familiar y comorbilidades. Las reacciones hipoglucémicas son las complicaciones agudas más comunes que se presentan en pacientes diabéticos bajo tratamiento con insulina. Los signos y síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en los que resultan de la estimulación del sistema nervioso autónomo y aquellos que surgen a partir de la neuroglucopenia. Por lo que el tratamiento consiste en revertir los valores bajos de glucosa. La cetoacidosis diabética puede ser la primera manifestación de diabetes tipo 1 no diagnosticada con anterioridad o puede ser el resultado del aumento en los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 durante el curso de alguna infección, traumatismo, infarto de miocardio o cirugía. El estado hiperosmolar hiperglucémico se caracteriza por hiperglucemia grave, hiperosmolalidad y deshidratación en ausencia de cetosis significativa. Para ambas complicaciones el tratamiento se base en restaurar el volumen plasmático, corregir la acidosis si existe; reemplazar las pérdidas de electrolitos; e identificar y tratar los factores precipitantes. En la mayoría de los pacientes con diabetes se presenta un número de cambios patológicos a intervalos variables durante el curso de la enfermedad, causando las complicaciones crónicas de la enfermedad. Estas modificaciones afectan sobre todo al sistema cardiovascular, renal, no obstante, también se generan en los nervios, piel y cristalino. La diabetes es una enfermedad sistémica compleja que va en aumento así como sus complicaciones tanto agudas como crónicas por lo que el conocimiento de sus prevalencia, nos puede dar una idea mas clara de lo que pasa a nuestro nivel hospitalario, tratamiento adecuado y oportuno y correlacionar los hallazgos con lo ya reportado.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de descompensaciones metabólicas agudas en pacientes con diabetes mellitus en Hospital Ángeles Clínica Londres en el año 2015.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Conocer el tiempo en años de evolución de la enfermedad
- Conocer el tipo de tratamiento que han llevado los pacientes
- Conocer las complicaciones crónicas mas frecuentes de los pacientes con Diabetes Mellitus.
- Conocer las comorbilidades asociadas mas frecuentes.
- Conocer el perfil lipídico de los pacientes a su ingreso.
- Conocer el grado de control mediante la evaluación de hemoglobina glucosilada.
- Conocer las alteraciones por citometría hemática mas frecuentes.
- Conocer las alteraciones electrolíticas mas frecuentes.
- Conocer el estado acido base de los pacientes descompensados.
- Conocer los días de estancia hospitalaria y/o desenlace del paciente.
- Conocer las causas de descompensación mas frecuentes
- Conocer al área de atención de los pacientes.

### **HIPOTESIS**

La hipoglucemia es la causa mas común de descompensación metabólica aguda en el paciente diabético secundario a causas infecciosas.

## **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Observacional

## **TIPO DE DISEÑO**

Transversal

## **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Descriptivo

Retrospectivo

vo

## **METODOLOGÍA**

### **PROTOCOLO DE**

### **BUSQUEDA**

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática de definición, epidemiología, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, complicaciones agudas, complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus.

La búsqueda se realizó en PubMed con los siguientes criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y español.
- Documentos publicados los últimos 5, 10 y 15 años.
- Documentos enfocados en definición, epidemiología, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, complicaciones crónicas, complicaciones agudas.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

La estrategia de búsqueda dio como resultado 1200 documentos de los cuales se emplearon 44 en la redacción de este documento y se presentan en la bibliografía final.

## **DESCRIPCIÓN OPERATIVA**

Una vez realizado el protocolo y marco teórico se recopilaron los antecedentes de los pacientes a través de la búsqueda de información en los expedientes clínicos en el área de archivo clínico en una hoja de Excel de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Se recopiló el nombre del paciente, número de expediente, edad, sexo y servicio al que ingresaron de acuerdo a la hoja de contrato del expediente clínico, datos los cuales se utilizaron para la identificación de los pacientes.

De la nota clínica de ingreso se tomaron los datos de tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus, el tipo de tratamiento que utilizaban al momento de su ingreso, la presencia de complicaciones crónicas y de comorbilidades así como causa de hospitalización, el lugar donde se realizó la nota clínica de ingreso y manejo inicial se tomó como unidad de tratamiento, los valores de laboratorio de citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos, gasometría arterial, hormona estimulante de tiroides, hemoglobina glucosilada y examen general de orina, se recabaron de las hojas de laboratorio los cuales se realizan en el laboratorio certificado de nuestro hospital, de la hoja estadística de egreso hospitalario, se tomaron los días de estancia hospitalaria y la causa de egreso.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizaron cálculos de las medidas de tendencia central. Media con desviación estándar o medianas según la distribución, para variables continuas.

### **RECURSOS ECONÓMICOS**

Se utilizaron recursos económicos y de mobiliario médico proporcionado por el Hospital Ángeles Clínica Londres.

### **LUGAR Y DURACIÓN**

Hospital Ángeles Clínica  
Londres Marzo a Julio 2016

### **UNIVERSO**

Todos los pacientes mayores de 18 años que ingresen con diagnóstico de Diabetes Mellitus o cualquiera de sus complicaciones metabólicas agudas.

### **MÉTODOS DE MUESTREO**

Se recolectarán los datos en una hoja de Excel para la obtención de los datos de identificación, antecedentes personales patológicos, laboratorios a su ingreso, así como días de estancia hospitalaria y desenlace.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

- Mujeres y hombres

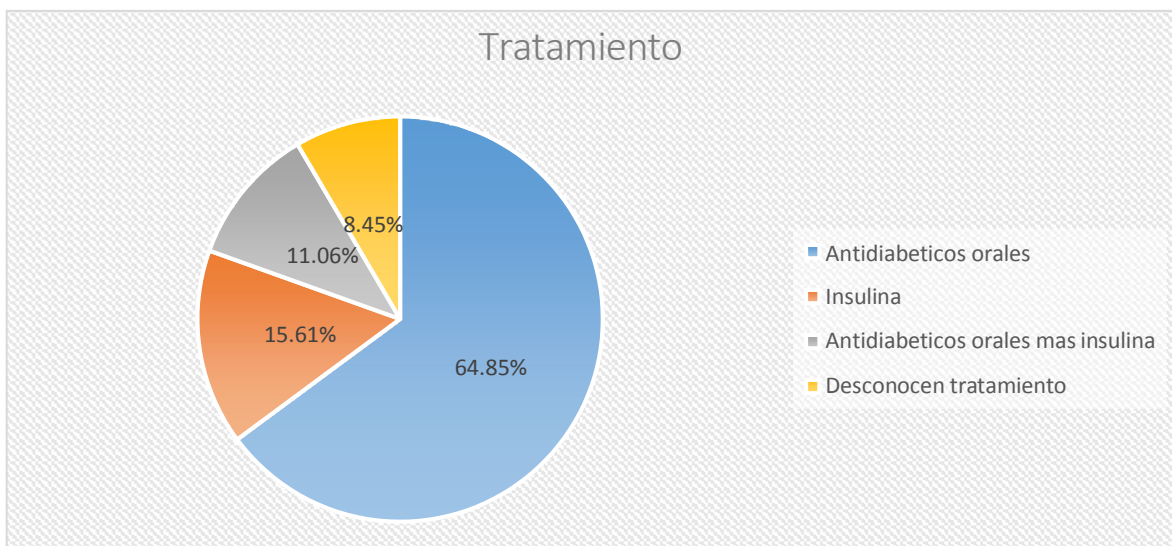
- Mayores de 18 años
- Diagnostico de diabetes mellitus
- Ingreso hospitalario a causa de descompensación

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

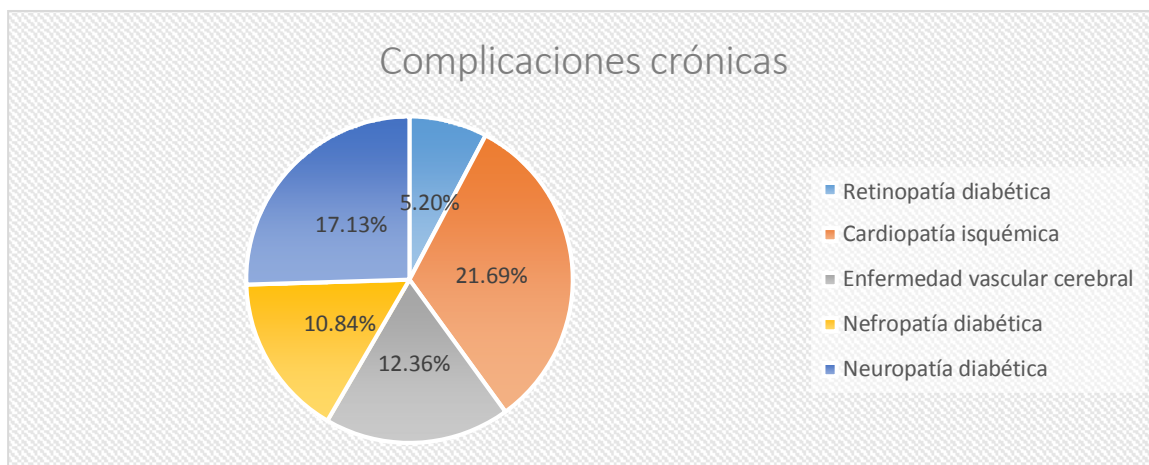
- Pacientes que no cuenten con ingreso hospitalario
- Pacientes con estancia solo en el área de urgencias

## RESULTADOS

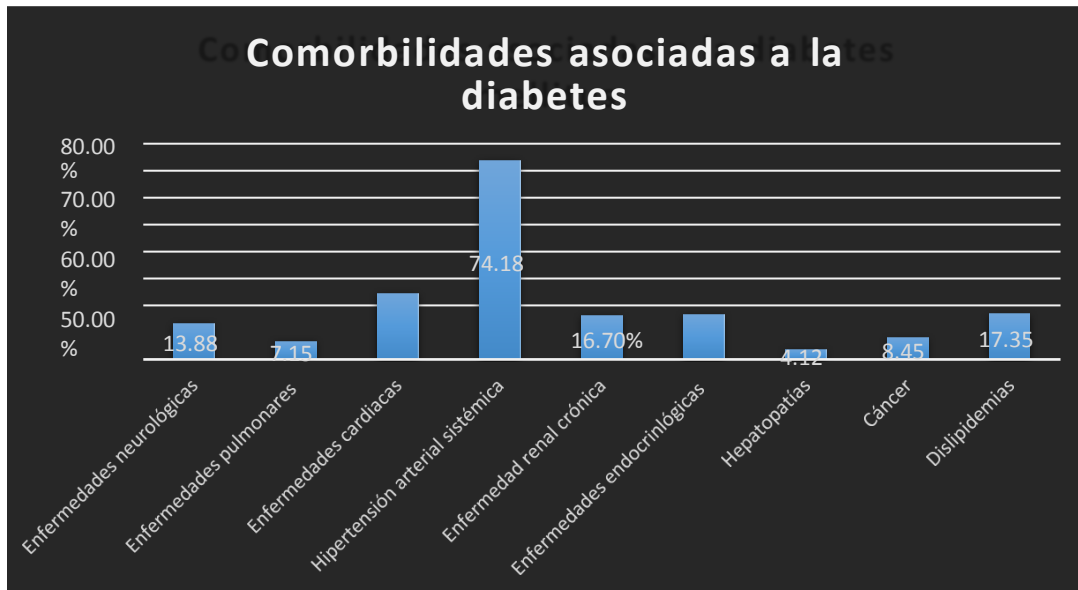
Se revisaron 461 expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados con diagnóstico a su ingreso de diabetes mellitus como antecedente, motivo de ingreso, o cualquiera de sus complicaciones metabólicas agudas, de los cuales 218 eran hombres que corresponden al 47.28% y 243 mujeres que corresponden al 52.71%, con una edad máxima de 98 y mínima de 31 años, promedio para ambos sexos de  $71.46 \pm 13.01$  años, 71.3 para hombres y 71.5 para mujeres, 298 (64.64%) pacientes ingresaron a cargo del servicio de Medicina interna y sus subespecialidades y 163 (35.35%) pacientes a cargo de cirugía general o cualquiera de sus subespecialidades, el rango de tiempo desde el diagnóstico de diabetes mellitus fue de un mes a 45 años con un promedio de 15.14 años para ambos sexos, 14.9 años para hombres y 15.3 años para mujeres, 299 (64.85%) estaban siendo tratados solo con antidiabéticos orales, 72 pacientes (15.61%) con insulina y 51 pacientes (11.06%) con antidiabéticos orales e insulina simultáneamente, 39 pacientes (8.45%) desconocían su tratamiento al momento de realizar su historia clínica.



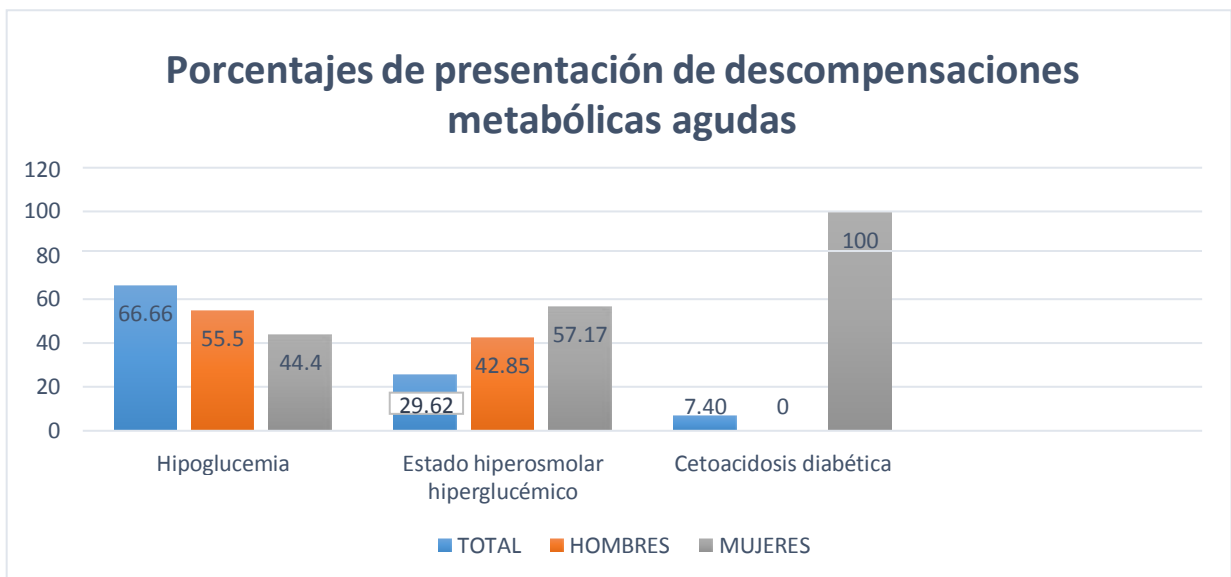
Entre las complicaciones crónicas por diabetes mellitus 24 pacientes (5.20%) tenían antecedente de retinopatía diabética, 100 pacientes (21.69%) tenían antecedente de cardiopatía isquémica, 57 pacientes (12.36%) de enfermedad vascular cerebral, 50 pacientes (10.84%) presentaban algún estadio de enfermedad renal crónica por nefropatía diabética, 79 pacientes (17.13%) presentaban neuropatía diabética.



Entre las comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus 64 pacientes (13.88%) presentaban enfermedades neurológicas, entre las que se encontraban epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, entre otras, 33 pacientes (7.15%) enfermedades pulmonares como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 115 pacientes (24.94%) enfermedades cardiacas como cardiopatía isquémica, cardiomiopatías y valvulopatías, 342 pacientes (74.18%) tenían hipertensión arterial sistémica, 77 pacientes (16.70%) enfermedad renal crónica, 79 pacientes (17.13%) enfermedades endocrinológicas, siendo la mas frecuente el hipotiroidismo, 19 pacientes (4.12%) tenían hepatopatías de origen multifactorial, 39 pacientes (8.45%) presentaban cáncer en diversos órganos, siendo los mas frecuentes, pulmonar, tracto gastrointestinal y genitourinario y 80 pacientes (17.35%) dislipidemias.



Del total, 27 pacientes (5.85%) presentaron descompensación metabólica aguda, 18 pacientes (66.66%) por hipoglucemia, 7 pacientes (25.62%) por estado hiperosmolar hiperglucémico, y 2 pacientes (7.40%) por cetoacidosis diabética.



La descompensación por hipoglucemia la presentaron 18 pacientes (66.6%), de los cuales 10 (55.5%) eran hombres y 8 (44.4%) mujeres con una edad promedio para ambos sexos de 77 años  $\pm$  11.24, 74.3 para hombres y 80.37 para mujeres, 10 pacientes (55.5%) estaban siendo manejados con antidiabéticos orales, 5 pacientes (27.77%) estaban siendo tratados con insulina, y 2 pacientes (11.11%) con antidiabéticos orales e insulina simultáneamente, 1 paciente (5.55%) desconocía tratamiento, el tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes mellitus en los pacientes que presentaron hipoglucemia fue de 25.16  $\pm$  9.08 la glucosa plasmática promedio de los pacientes que presentaron hipoglucemia fue de 54.44 mg/dl  $\pm$  15.78, 9 pacientes (50%) se presentaron con deterioro del estado de alerta a su ingreso, la causa más común de la descompensación fueron las infecciones presentándose en 4 pacientes (22.22%), el sitio de infección más común fue el tracto gastrointestinal presentándose en 2 pacientes (11.11%), la transgresión dietética y medicamentosa fue la segunda causa, presentándose en 3 pacientes (16.66%) y en tercer lugar el sangrado de tubo digestivo presentándose en 2 pacientes (11.11%) así como la enfermedad vascular cerebral presentándose en 2 pacientes (11.11%) y 2 pacientes (11.11%) por causas quirúrgicas. El (88.88%) 16 pacientes, fueron tratados en piso de hospitalización, 1 (5.55%) en unidad coronaria y 1 (5.55%) en unidad de cuidados intensivos, el promedio en días de estancia hospitalaria fue de días 7.22  $\pm$  11.35, el (94.44%) fueron dados de alta por mejoría, 1 paciente (5.55%) falleció.

La descompensación por estado hiperosmolar hiperglucémico la presentaron 7 pacientes (25.92%), de los cuales 3 (42.85%) eran hombres y 4 (57.14%) mujeres con una edad promedio para ambos sexos de 75.85 años  $\pm$  16.96, 65.66  $\pm$  22.18 para hombres y 83.5 AÑOS  $\pm$  8.10 para mujeres, 3 pacientes (42.85%) estaban siendo manejados con antidiabéticos orales, 1 paciente (14.28%) estaban siendo tratados con insulina, y 2 pacientes (28.57%) con antidiabéticos orales e insulina simultáneamente, 1 paciente desconocía tratamiento, el tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes mellitus en los pacientes que presentaron estado hiperosmolar hiperglucémico fue de 25 años  $\pm$  12.24, la glucosa plasmática promedio de los pacientes que presentaron estado hiperosmolar hiperglucémico fue de 696.14 mg/dl  $\pm$  140.84, los 7 pacientes (100%) se presentaron con deterioro del estado de alerta a su ingreso, la causa más común de la descompensación fueron las infecciones presentándose en 6 pacientes (85.71%), el sitio de infección más común fueron vías respiratorias y urinarias, presentándose en 2 pacientes (28.57%) respectivamente. Cinco pacientes (71.42%), fueron tratados en piso de hospitalización, y 2 pacientes (28.57%) en unidad de cuidados intensivos, el promedio en días de estancia hospitalaria fue de 9.42 días  $\pm$  11.81, 6 pacientes (85.71%) fueron dados de alta por mejoría, 1 paciente (14.28%) falleció y otro (14.28%) decidió requirió cambio de unidad médica.



La descompensación por cetoacidosis diabética la presentaron 2 pacientes (7.40%), de las cuales 100% son mujeres con una edad promedio 63.5 años  $\pm$  4.94, 1 paciente (50%) estaban siendo manejados con antidiabéticos orales, y el otro paciente desconocía su tratamiento, el tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes mellitus en los pacientes que presentaron cetoacidosis diabética fue de 3.5 años  $\pm$  3.5 la glucosa plasmática promedio de los pacientes que presentaron cetoacidosis diabética fue de 439.5 mg/dl  $\pm$  164.7, con acidosis metabólica de anión GAP elevado, con pH promedio de 7.20  $\pm$  0.10, PCO<sub>2</sub> 19.1 cmH<sub>2</sub>O  $\pm$  6.9, HCO<sub>3</sub> 8.9 cmH<sub>2</sub>O  $\pm$  5.7, anión GAP 28.1  $\pm$  2.9, ambos se presentaron con deterioro del estado de alerta a su ingreso, uno de los pacientes se descompensó por infección en vías respiratorias y el otro por cardiopatía isquémica. Un paciente fue manejado en la unidad de terapia intensiva y el otro en unidad coronaria, el promedio en días de estancia hospitalaria fue de 9 días  $\pm$  11.31, 1 de los pacientes solicitó cambio de unidad médica, el otro fue dado de alta por mejoría.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como podemos observar en los resultados, encontramos mas mujeres diabéticas que hombres, en su mayoría adultos mayores (65 años), con una edad promedio para ambos sexos de 71.4+-13.01 años, ingresando a través del servicio de medicina interna, un promedio de 15.3 años de evolución de la enfermedad, siendo en tratamiento empleado mas frecuente los antidiabéticos orales, en segundo lugar la insulina y en tercer lugar la terapia combinada. La complicación crónica encontrada con mayor frecuencia fue en primer lugar la cardiopatía isquémica, en segundo lugar, la neuropatía diabética y en tercer lugar la enfermedad vascular cerebral.

Las comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes son la hipertensión arterial sistémica, las enfermedades cardiovasculares y dislipidemia esto es importante ya que incrementan el riesgo cardiovascular.

Las complicaciones metabólicas agudas en los pacientes diabéticos se presentaron en un bajo porcentaje (5.84%), sin embargo como se comento en el marco teórico la presencia de estas complicaciones aumentan la mortalidad en el paciente.

La hipoglucemia fue la complicación metabólica aguda mas frecuente asociada a los pacientes diabéticos, presentándose mas en mujeres que en hombres con una edad promedio 75.85 años +- 16.96 para ambos sexos, de estos pacientes la mayoría estaba siendo tratados con antidiabéticos orales, en segundo lugar insulina y tercer lugar terapia combinada, la causa mas frecuente de descompensación fueron las infecciones, en esta caso de origen gastrointestinal, la segunda causa la transgresión dietética y medicamentosa, sin embargo la presencia de hipoglucemia se pudiera deber a causas multifactoriales por ejemplo una dosis excesiva de insulina o secretagogos, disminución de la liberación o entrega de glucosa exógena por saltarse comidas o ayunos prolongados, asociado al aumento de la utilización de glucosa como ocurre en el caso de infecciones, disminución de la excreción de insulina en pacientes con enfermedad renal crónica.

La segunda causa de descompensación mas frecuente fue el estado hiperoosmolar hipoglucémico, presentándose mas en mujeres, de estos pacientes la mayoría estaba siendo tratados con antidiabéticos orales, en segundo lugar terapia combinada y tercer lugar insulina, la causa mas frecuente de descompensación fueron las infecciones, en esta caso de origen respiratorio y genitourinario.

La complicaciones menos frecuente fue la cetoacidosis diabética presentándose en dos pacientes del sexo femenino con una edad promedio 63.5 años +- 4.94, un paciente estaba siendo manejados con antidiabéticos orales, y el otro paciente paciente

desconocía su tratamiento, uno de los pacientes se descompensó por infección en vías respiratorias y el otro por cardiopatía isquémica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- World Health Organization. Global report in Diabetes. Geneva: WHO; 2016.
- 2.-World Health Organization. Mortality Database [online database]. Geneva: WHO; ([http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath\\_query/](http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/), accessed 12 January 2016).
- 3.- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- 4.- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) Proyecto de Prevención y Control de la Diabetes en la Frontera México-Estados Unidos: Estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo. El Paso, TX.: OPS/OMS, 2010.
- 5.- Shaw, J. E., Sicree, R. A. & Zimmet, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87, 4–14 (2010).
- 6.- Chen, L. et al. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 228–236 (2012).
- 7.- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* Volume 39, Supplement 1, January 2016.
- 8.- Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes* 2010; 59:302.
- 9.- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034.
- 10.- Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young-review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 3:514.
- 11.- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971.
- 12.- Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599.

- 13.- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333.
- 14.- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40:638.
- 15.- Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, et al. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171:645.
- 16.- Kitamura T. The role of FOXO1 in  $\beta$ -cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:615.
- 17.- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17:179.
- 18.- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.
- 19.- Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 2012; 55:1865-8.
- 20.- Kalra S, Chawla R, Madhu SV. The dirty dozen of diabetes. *Ind J Endocrinol Metab* 2013; in press.
- 21.- Hansen JB, Tonnesen MF, Madsen AN, Hagedorn PH, Friberg J, Grunnet LG, et al. Divalent Metal Transporter 1 Regulates Iron-Mediated ROS and Pancreatic  $\beta$ -Cell Fate in Response to Cytokines. *Cell Metab* 2012; 16: 449-61.
- 22.- Jack L. Leahy. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Review Article. *Archives of Medical Research* (2005) 197-209.
- 23.- Michael Stumvoll, Barry J Goldstein, Timon W van Haeften. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–46.
- 24.-Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76.
- 25.- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327.
- 26.-Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho

Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33:101.

27.-TX Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, et al. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:543.

28.-TX Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2668.

29.-Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med* 2011; 9:103.

31.- Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int* 2006; 69:852.

32.- Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, et al. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18:382.

33.- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725.

34.- Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A, et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004; 27:727.

35.- Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1040.

36.- Bang H, Edwards AM, Bombback AS, et al. Development and validation of a patient self- assessment score for diabetes risk. *Ann Intern Med* 2009; 151:775.

37.- Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev* 2011; 33:46.

38.- Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162:765.

39.-Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1741.

40.-Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375:1365.

41.-Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-

effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 140:689.

42.- Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2008; 336:1180.

43.- Siu AL, U S Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015; 163:861.

44.- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Pottie K, Jaramillo A, et al. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012; 184:1687.