

MÓDULO 4: Cuadro clínico de la diabetes mellitus

- 4.1** Introducción
- 4.2** Formas de presentación y características de la diabetes mellitus
- 4.3** La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar como forma de debut de la diabetes mellitus
- 4.4** La enfermedad celiaca como forma de presentación de la diabetes mellitus tipo 1
- 4.5** La obesidad infanto-juvenil como forma de presentación de la diabetes mellitus
- 4.6** Las complicaciones de la diabetes mellitus como forma de presentación de la enfermedad
- 4.7** Otras afecciones que cursan con estados de insulinoresistencia
- 4.8** Diagnostico etiológico y deferencial de la diabetes mellitus.
Implicaciones para el tratamiento médico y farmacológico
- 4.9** El exceso de peso y la obesidad en la génesis de la diabetes mellitus
- 4.10** Conclusiones

4.1 INTRODUCCIÓN

En un módulo anterior se expusieron los diversos tipos de la DM, y los criterios diagnósticos de los mismos. También se expusieron algunas de las características clínicas de tales tipos de la DM. Sin embargo, en este módulo se profundizará en la descripción de los diferentes cuadros clínicos que la DM puede exhibir según la incidencia de esta a lo largo del ciclo vital del ser humano.

4.2 FORMAS DE PRESENTACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

Se ha de empezar diciendo que se ha superado la aparente división estanca entre las formas de la DM y la edad de incidencia de la enfermedad. En efecto, en un tiempo atrás se pensaba que existía una Diabetes infanto-juvenil, y que ésta se correspondía en su mayoría con las causas autoinmunes. Por extensión y definición, esta Diabetes infanto-juvenil era también insulino-dependiente. En contraposición con el cuadro anterior, existía otra Diabetes denominada como "Diabetes del adulto", que estaba asociada con la obesidad, y que era insulino-independiente.

La epidemia global del **exceso de peso y la obesidad** han cambiado estos estereotipos. De hecho, la **DMT2 puede afectar a cualquier persona en cualquier edad**, y requerirá muchas veces de insulino-terapia.¹ Por otro lado, la extensión y actuación de los sistemas de salud han permitido un diagnóstico más temprano de la enfermedad diabética, y con ello la reducción en el número de casos de debut explosivo, dramático, de la Diabetes en favor de cuadros "atípicos" (léase también poco frecuentes), lo que ciertamente hace más complejo el reconocimiento y tratamiento de la enfermedad.

4.3 LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y EL COMA HIPEROSMOLAR COMO FORMA DE DEBUT DE LA DIABETES MELLITUS

La **DM causa estados alterados de la respuesta de la periferia ante la insulina y la glucosa, por ausencia de la hormona insulina, o por disrupción de los mecanismos que siguen a la unión hormona-receptor.** Cuando ello ocurre, el cuerpo recurre a varios mecanismos compensatorios, como la utilización de aminoácidos glucogénicos (entre ellos la alanina y la glutamina) para la síntesis de nueva glucosa mediante la gluconeogénesis hepática. Es inmediato que el uso de aminoácidos como fuentes de esqueletos carbonados para la síntesis de glucosa implica catabolismo proteico.

El cuerpo también activa la lipólisis y la degradación de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo para la producción de **cuerpos cetónicos que el cerebro pueda utilizar como fuente de energía.** A ello también contribuye un estado de alarma exaltado por la producción de adrenalina. La acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre más allá de la capacidad del cerebro de extraerlos de la misma provoca cetosis y acidosis metabólica.² La cetosis se reconoce en el enfermo por el aliento cetónico.

Como quiera que la **glucosa se sigue almacenando en la sangre sin ser utilizada,** y como está bloqueada la síntesis de triglicéridos y su deposición en el tejido adiposo debido a la desregulación de la influencia de la hormona glucagón (promotora de la gluconeogénesis hepática) y el tono adrenérgico aumentado, entonces **no solo ocurre hiperglucemia** (que puede llegar a ser en casos graves $> 20 \text{ mmol/L} = 390 \text{ mg/dL}$), **sino también una glucosuria importante.** La glucosa que aparece en la orina actúa como un potente diurético, y en consecuencia, se pierden cada vez mayores cantidades de agua para poder disponer efectivamente de las cantidades aumentadas de glucosa que llegan al ultrafiltrado renal y no son reabsorbidas. La pérdida de agua libre se acompaña de pérdida de electrolitos como el sodio y el potasio. Junto con la glucosuria aparece cetonuria: esto es: presencia de cuerpos cetónicos en la orina como el ácido acetoacético.

Como resultado de todo lo anterior, el paciente refiere **poliuria, polidipsia, y polifagia:** una sensación de hambre incontrolable que surge por estímulo encefálico ante la mala utilización de la energía metabólica, pero que contrasta con la pérdida de peso tan importante que sufre en poco tiempo debido al catabolismo proteico y la lipólisis. Al

paciente se le reconoce también **aliento cetónico** debido a la volatilidad de los cuerpos cetónicos aumentados en los líquidos corporales. Asimismo, el paciente refiere **fatiga muscular y parestesias en las piernas** (esto es: sensación de hormigueos y calambres debido a la depleción del potasio sérico).

Un examen de orina revela **glucosuria y cetonuria**: éste último un signo grave pues muestra la total desregulación del metabolismo corporal. La orina suele estar concentrada debido a la poliuria y el efecto osmolar de la glucosa que sigue apareciendo en la misma. El **examen de la sangre muestra acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia y cetosis**, entre otros hallazgos preocupantes. De no intervenir en este momento, el paciente evoluciona hasta el coma hiperosmolar: una grave complicación de la DM en la que se produce deshidratación intracelular y pérdida del conocimiento.³ El coma hiperosmolar refleja entonces los graves trastornos de la distribución hídrica que se han acumulado, y la salida del líquido intracelular hacia el exterior intentando paliar la brecha osmolar aparecida.³

De todo lo anterior emerge que la cetoacidosis diabética y el **coma hiperosmolar** representan situaciones de emergencia médica que comportan riesgo elevado de mortalidad, y obligan a insulino-terapia, rehidratación y reposición de electrolitos, junto con seguimiento estricto del enfermo.

La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar son **cuadros clínicos típicos de presentación de la DMT1, y muchas veces ocurren en niños y adolescentes** que han progresado en la escala sintomática durante varias semanas hasta que un evento precipitante como vómitos, decaimiento general (que progresa hasta la fatiga), y/o pérdida de la conciencia, hacen que los padres los lleven al centro de salud para diagnóstico, corrección y tratamiento ulterior.

4.4 LA ENFERMEDAD CELIACA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Hoy ha ganado terreno la realización de la DMT1 como una enfermedad autoinmune de presentación preferencial (aunque no exclusiva) en la infancia y la adolescencia. Si se acepta tal presupuesto, entonces **el diagnóstico de la DMT1 debería ir seguido del esclarecimiento de la presencia de la enfermedad celíaca (EC) en el paciente**

diabético. La EC es la primera de las autoinmunidades, y suele estar presente en el 0.5 – 1.0 % de las poblaciones.⁴ En comparación, la DMT1 representa entre el 10 – 15% de las personas diagnosticadas con la enfermedad.⁵⁻⁶

Muchas veces la EC y la DMT1 coexisten en el mismo paciente.⁷ Luego, si se establece el diagnóstico de la DMT1, entonces se deben hacer todos los esfuerzos para revelar la presencia de la EC, sobre todo si existen antecedentes familiares de una u otra entidad, y si se comprueba que en el sujeto se encuentran los genes DQ2/DQ8 del sistema HLA II. Lo contrario es también cierto: si se conoce al sujeto como EC entonces está justificado el diagnóstico de la DMT1*. Esto será relevante para el tratamiento medicamentoso ulterior, por cuanto la restricción del gluten dietético podría contribuir a una mayor efectividad terapéutica[†].

4.5 LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La pandemia del **exceso de peso y la obesidad** ha vuelto la atención hacia la DMT2 como enfermedad de creciente incidencia en las edades infanto-juveniles.⁸⁻¹⁰ **La DMT2 en este cuadro clínico es la resultante de la fatiga del páncreas endocrino ante una hiperglucemia crónicamente mantenida en el tiempo, después de fracasar un intento de hiperinsulinismo compensatorio.**

La aparición de **DMT2 en un niño | adolescente obeso** ya habla de la presencia del **Síndrome metabólico (SM)**: una importante complicación de la obesidad, sobre todo

* El origen de las enfermedades autoinmunes se ha trazado hasta los cambios que ocurren en la composición aminoacídica de las proteínas expresadas en la superficie de las células. Tales cambios están gobernados por los genes de clase II del sistema principal de histocompatibilidad del ser humano (reconocido en todas partes con las siglas HLA). Se ha comprobado que la DMT1 y la EC pueden compartir alelos comunes, lo que hace a los sujetos con tal información genómica altamente susceptibles a la influencia de los antígenos dietéticos y/o la actuación citotóxica de los linfocitos T. Para más detalles: Consulte: *Nejentsev, S., Howson, J. M., Walker, N. M., Szszko, J., Field, S. F., Stevens, H. E., et al.* (2007). Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*, 450(7171), 887-892.

† También llama la atención de la particular susceptibilidad de las personas con Síndrome de Down a la DMT1, sobre todo aquellas que portan la trisomía del par 21. Para más detalles: Consulte: *Aitken, R. J., Mehers, K. L., Williams, A. J., Brown, J., Bingley, P. J., Holl, R. W.; et al.* (2013). Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes care*, 36(5), 1181-1185.

la abdominal.¹¹⁻¹³ El SM es en realidad un constructo etio- y fisio-patogénico para explicar el impacto negativo de la obesidad sobre la salud. Entonces, la DMT2 sobreviene en un niño | adolescente obeso, que muestra además obesidad abdominal, y manifestaciones cutáneas de la insulinorresistencia como la *Acantosis nigricans*. Se ha de señalar que la DMT2 en tales niños | adolescentes pudiera presentarse también junto con hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, e incluso hiperuricemia y gota; lo que haría más complejo el tratamiento y seguimientos de tales pacientes.

Muchas veces el exceso de peso, la obesidad corporal y la obesidad abdominal no impulsan el diagnóstico de la DMT2*. Por otro lado, se ha expandido un concepto (no muy feliz que se diga) del **“obeso metabólicamente sano” para explicar la ausencia de comorbilidades, y la (aparente) normalidad de las determinaciones bioquímicas.**¹⁴ Tales aseveraciones pueden disputarse porque el obeso es particularmente vulnerable a cualquier evento estresante que suele culminar en DMT2. Así, por ejemplo, la DMT2 podría diagnosticarse en un sujeto obeso que aqueja infecciones urinarias a repetición. La DMT2 también podría establecer en sujetos obesos con hígado graso no alcohólico e hipertrigliceridemias.

4.6 LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

No importa el tipo de esta, la DM provoca **importantes complicaciones en prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo humano.** La aparición de las complicaciones propias de la DM en un sujeto no diagnosticado como tal debe justificar las acciones para establecer tal entidad. Entre estas complicaciones estarían el infarto agudo del miocardio (sobre todo aquellos que ocurren de forma “silente”),¹⁵ la úlcera plantar, y la enfermedad renal crónica, por mencionar solo algunas.

‡ La obesidad corporal se establece ante un $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$, mientras que el exceso de peso se correspondería con valores del $IMC \geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$. Así, la obesidad es la forma más extrema del exceso de peso. Por su parte, la obesidad abdominal se diagnostica ante valores de la circunferencia abdominal superiores a los esperados para la población de pertenencia. La obesidad abdominal también se puede diagnosticar ante una relación entre la circunferencia abdominal y la talla > 0.5 .

4.7 OTRAS AFECCIONES QUE CURSAN CON ESTADOS DE INSULINORRESISTENCIA

Existen afecciones que cursan con hiperglucemia e insulinoresistencia, pero que no conforman el cuadro de DMT2. No es el propósito realizar una lista exhaustiva, pero cabe mencionar el síndrome de los **ovarios poliquísticos**¹⁶ y **la enfermedad de Cushing**.¹⁷ Es inmediato que el tratamiento y la evolución de tales entidades no serán los mismos que los de la DMT2. Sin embargo, en muchas ocasiones estos pacientes son erróneamente calificados como diabéticos, y por lo tanto, tratados como tales, antes de que sean diagnosticados correctamente, y hechas las correcciones pertinentes en los planes terapéuticos.

4.8 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y DIFERENCIAL DE LA DIABETES MELLITUS. IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO Y FARMACOLÓGICO

De lo expuesto en este texto se hace inmediato que no basta con afirmar que un paciente es diabético en base a la hiperglucemia en condiciones basales. El esfuerzo **diagnóstico debe establecer además si la DM es de tipo 1 o 2**, y también dilucidar si la hiperglucemia es el evento bioquímico primero, o si es secundario a otras enfermedades como las mencionadas en la sección precedente. Otras consideraciones diagnósticas serían si la DM se inserta dentro del cuadro general de la obesidad, y si se presenta acompañada de las otras entidades incluidas dentro del SM. El diagnóstico de la DM también debe servir para conocer el grado presente de control metabólico (mediante la determinación de la Hb1Ac) y la concurrencia de complicaciones. De ello se desprende que tal **esfuerzo diagnóstico debe tener en cuenta consideraciones costo-efectivas y la disponibilidad de los recursos diagnósticos requeridos, y el acceso a los mismos**.

4.9 EL EXCESO DE PESO Y LA OBESIDAD EN LA GÉNESIS DE LA DIABETES MELLITUS

No se insistirá lo suficiente en el **estrecho vínculo que existe entre la DMT2, la resistencia a la insulina y el exceso de peso, la obesidad corporal y la obesidad abdominal**. Hoy se reconoce al tejido adiposo como un importante y muy especializado

órgano endocrino, y las sutiles relaciones que establece con los restantes sistemas del organismo humano.¹⁸⁻²⁰ También se reconoce que las distintas locaciones topográficas del tejido adiposo se especializan a su vez en determinados productos humorales y hormonales.²¹⁻²³ En tal sentido, las locaciones de **la grasa abdominal** como sería la grasa presente en el espesor de órganos sólidos como el hígado y los epiplones abdominales emiten señales moleculares que **estimulan la resistencia a la insulina, como la leptina, el factor activador del plasminógeno (PAF) y el factor de necrosis tumoral (TNF)**. Un tamaño aumentado de la grasa intrabdominal se traslada a una mayor actividad insulinoresistente, y con ello, la afectación de la funcionalidad del páncreas endocrino, la desregulación del balance insulina-glucagon, la reducción del número de receptores a insulina expuestos en la superficie de la célula, la disrupción de la cascada de eventos post-receptor, y la activación de rutas alternas para la síntesis y deposición de triglicéridos en el tejido adiposo, sobre todo (y precisamente) en la grasa intraabdominal (entre otras tantas repercusiones). Se cierra un círculo vicioso que después se hará muy difícil de quebrar.

4.10 CONCLUSIONES

Ante una hiperglicemia crónicamente mantenida en el tiempo, el equipo de salud debe contextualizar la causa de esta, y la forma de presentación, para concluir el diagnóstico y pronóstico del tipo de la DM, y con ello, asegurar el tratamiento más efectivo. La enfermedad diabética puede exhibir varias formas de presentación, y ser el diagnóstico en pacientes que han consultado y buscado tratamiento médico por otros problemas de salud. Lo contrario pudiera ser cierto también: otras afecciones endocrino-metabólicas también cursan con hiperglicemia crónica, pero son reducidas al diagnóstico de DM, afectando el tratamiento oportuno, y colocando al sujeto en riesgo de complicaciones cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magliano, D. J., Sacre, J. W., Harding, J. L., Gregg, E. W., Zimmet, P. Z., & Shaw, J. E. (2020). Young-onset type 2 diabetes mellitus—implications for morbidity and mortality. *Nature Reviews Endocrinology*, 1-11.
2. Jervis, A., Champion, S., Figg, G., Langley, J., & G Adams, G. (2013). Prevalence of diabetes ketoacidosis rises and still no strict treatment adherence. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 54-61.
3. Siperstein, M. D. (1992). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 21(2), 415-432.
4. Gujral, N., Freeman, H. J., & Thomson, A. B. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(42), 6036.
5. Regnell S.E., Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017;60:1370–1381.
6. Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., ... & Liese, A. D. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 311(17), 1778-1786.
7. Cronin, C. C., Feighery, A., Ferriss, J. B., Liddy, C., Shanahan, F., & Feighery, C. (1997). High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *American journal of gastroenterology*, 92(12).
8. Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., & Tarui, S. (1987). Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 36(1), 54-59.
9. Kissebah, A. H. (1996). Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease?. *Diabetes research and clinical practice*, 30, S25-S30.
10. Stefan, N. (2020). Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(7), 616-627.
11. Morrison, J. A., Friedman, L. A., Wang, P., & Glueck, C. J. (2008). Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *The Journal of pediatrics*, 152(2), 201-206.
12. De Ferranti, S. D., & Osganian, S. K. (2007). Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 4(4), 285-296.

13. M. C., ... & Nery, M. (2010). Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2(1), 55.
14. Payab, M., Hasani-Ranjbar, S., & Larijani, B. (2014). Whether all obese subjects both in metabolic groups and non-metabolic groups should be treated or not. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 13, 21.
15. Lièvre, M. M., Moulin, P., Thivolet, C., Rodier, M., Rigalleau, V., Penfornis, A., ... & Ovize, M. (2011). Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*, 12(1), 23.
16. Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 16(4), 347-363.
17. Terzolo, M., Reimondo, G., Chiodini, I., Castello, R., Giordano, R., Ciccarelli, E., ... & Disoteo, O. (2012). Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3467-3475.
18. Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537-1545.
19. Galic, S., Oakhill, J. S., & Steinberg, G. R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(2), 129-
20. Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*, 9(2), 191.
21. Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of endocrinology*, 220(2), T47-T59.
22. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6(10), 772-783.
23. Pittas, A. G., Joseph, N. A., & Greenberg, A. S. (2004). Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 447-452.