

## Monografía

# Diabetes mellitus: aspectos modernos de la problemática

Enrique Meléndez Herrada,<sup>1</sup> B Guadalupe Sánchez D,<sup>1</sup> Maritoña Ramírez P,<sup>1</sup> Alejandro Cravioto,<sup>1</sup> Estrella Cervantes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología., UNAM.

### Introducción

La diabetes mellitus o diabetes, es una compleja enfermedad metabólica por un estado de hiperglicemia en los niveles sanguíneos, elevados por encima de los límites fisiológicos normales, y con otros síntomas (cuadro 1). La enfermedad es crónica, incurable y generalmente evolutiva. La diabetes es un serio problema de salud pública, y causa de mortalidad temprana. Con la información de la secuencia del genoma humano se han venido desarrollando nuevos métodos moleculares para identificar en poblaciones la susceptibilidad genética a desarrollar diabetes y sus complicaciones. La genómica tendrá un impacto en el control de la enfermedad y nuevas terapias surgirán como consecuencia.

### Clasificación de la diabetes

La diabetes tipo I o insulinodependiente, es desarrollada por factores inmunológicos.<sup>1</sup> Diabetes tipo II, la más común, generalmente se presenta en adultos a partir de los cuarenta años de edad, diversos factores la propician, como la obesidad, la herencia, la alimentación etc. La diabetes tipo III o gestacional se desarrolla durante el embarazo y tiende a desaparecer después del parto.

### Cetoacidosis

La cetoacidosis es una de las graves complicaciones de la diabetes mellitus principalmente en la de tipo I. Se caracteriza por la presencia de elevadas concentraciones en sangre de ácidos acetoacético, hidroxibutírico y acetona. Es provocada por la nula o deficiente administración de insulina.<sup>2</sup>

### Complicaciones de la diabetes

**Pie diabético:** Es común que el paciente diabético sufra de problemas circulatorios e infecciones en las manos, pies y piernas; puede presentar úlceras en la piel y la gangrena puede desarrollarse. **Retinopatía:** Alteraciones oculares ocurren en la retina por una ruptura de vasos sanguíneos, la hemorragia repetida puede resultar en ceguera parcial o total. La oftalmía (inflamación del globo ocular) está también

relacionada con la diabetes y las cataratas son comunes.

**Vasculopatías:** Las arteriosclerosis y la arterioloesclerosis diabéticas no se diferencian, se ven afectadas la mayoría de las arterias medianas del miocardio, cerebro, extremidades inferiores y las arteriolas del glomérulo renal y de la retina. La microangiopatía parece afectar específicamente a los diabéticos. **Afecciones renales:** Se producen en el árbol urinario (glomérulos y túbulos). La nefropatía rara vez aparece antes de los 25 años de edad, y es independiente del tipo de diabetes, pero la posibilidad de padecerla aumenta con la evolución de la enfermedad. **Cardiopatías:** La muerte por cardiopatías es prácticamente dos veces más frecuente en diabéticos que en personas sanas. El infarto de miocardio produce hiperglucemia y aumenta el requerimiento insulínico, o hace que los enfermos tratados con hipoglucemiantes orales requieran insulina. **Síndrome neurológico:** Implica cualquier alteración del sistema nervioso central o periférico, La neuropatía diabética puede aparecer con el inicio de la insulinoterapia, dura poco tiempo. La neuropatía produce disminución de la sensibilidad, algias localizadas, compresión de las masas musculares, astenia y disminución de la fuerza muscular. La triopatía es un síndrome integrado por retinopatía, nefropatía y neuropatía que aparece en diabéticos graves, en general en los insulinodependientes, las edades frecuentes son entre los 20 y 50 años.

**Impotencia sexual masculina:** Es una complicación frecuente en los diabéticos mayores de 35 años.<sup>3</sup>

Cuadro 1. Síntomas de la diabetes mellitus.

Internos	
Poliuria:	Excesiva eliminación de orina
Polidipsia:	Ingestión de líquidos en abundancia
Polifagia:	Ingestión de alimentos en exceso
Externos	
Pérdida de peso	De la grasa almacenada en el cuerpo
Astenia	Pérdida de la fuerza muscular y debilidad general
Xantoma diabético	Protuberancias o chichones amarillos en la piel

## Tratamiento y control de la diabetes

Una vez establecido el diagnóstico en el paciente (cuadro 2). Se aplican los tratamientos ordinarios, según la gravedad de la diabetes, el estado biológico del paciente, su situación económica y social y la existencia o ausencia de alguna otra enfermedad concomitante. En todos los casos se incluye la prescripción de una dieta. En algunos casos basta con ella, otros requieren, además, la administración de hipoglucemiantes o de insulina. Los principales elementos que proporcionan un control efectivo de la diabetes son: la actividad física, la educación diabetológica, y la dietoterapia.<sup>4</sup>

## Agentes insulínicos e hipoglucemiantes

El descubrimiento de la insulina en 1921 revolucionó el tratamiento de la diabetes y propició una disminución en las complicaciones como la cetoacidosis. Los avances en la investigación de la patofisiología de la enfermedad en las décadas pasadas ha traído mejoras en la terapéutica con la disponibilidad de agentes sensibilizantes a la insulina, estimulantes de la secreción de insulina y nuevas formas de insulina. Las nuevas insulinas presentan significativas mejoras, como las de un tiempo ultracorto de liberación, como es el caso de LISPRO (HUMALOG) y ASPARTINSULIN, hasta los de acción prolongada como GLARGINE.<sup>5</sup>

Otras están dirigidas a la continua liberación subcutánea de insulina (CSIT) o terapia con bomba de insulina, lo que da mucha flexibilidad en los regímenes de administración. Este tipo de aplicación está diseñado para ser usado en forma continua, suministran insulina durante todo el día, una cantidad basal es dosificada en forma constante, aunque es posible incrementar la dosis si hay un exceso de azúcares en la alimentación.<sup>6</sup>

Recientemente se ha fijado la atención en el trasplante de islotes del páncreas para la producción natural de insulina, ello ha generado gran expectativa para la cura de la enfermedad. Sin embargo deberá ser visto con reservas, el trasplante de islotes está limitado por la disponibilidad de donadores, cada trasplante

tado requiere de dos o más donadores y el paciente deberá recibir terapia inmunosupresora por largo tiempo.<sup>7</sup>

En medicamentos orales la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, agrupa la medicina oral no insulínica como: 1). Las sulfonilureas, 2). Meglitinidas, 3). Nateglinidas, que tienen un efecto similar en el estímulo a las células del páncreas, y efecto hipoglucemante. Las meglitinidas son conocidas como antidiabéticos rápidos, tienen mucha flexibilidad en su toma, a diferencia de otros antidiabéticos orales. 4). Las biguanidas, no actúan a nivel del páncreas, únicamente a nivel hepático, disminuyendo la producción de glucosa en el hígado. 5). Las tiazolidinedionas, disminuyen la resistencia a insulina en el músculo y permiten un mayor aprovechamiento de la insulina. 6). Los inhibidores de la alfa glucosidasa son antihiperglucemiantes, disminuyen la liberación de azúcares de los almidones y glúcidos después de ingerir alimentos.<sup>8</sup>

## Diabetes mellitus y las enfermedades infecciosas

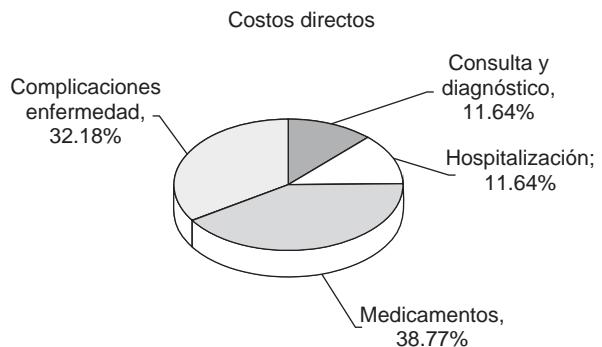
En la práctica médica es conocido que los pacientes con diabetes mellitus son más susceptibles a sufrir infecciones y éstas son más severas. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, EU ha señalado que las infecciones urinarias son cuatro veces más frecuentes en el diabético que en un individuo no diabético de la misma edad, estos pacientes son tres veces más propensos a morir de influenza o neumonía.<sup>9</sup> Otras infecciones frecuentes relacionadas son las periodontitis debidas a la flora oral,<sup>10</sup> la tuberculosis,<sup>11</sup> la gastritis por *Helicobacter pylori*,<sup>12</sup> la infección pulmonar por *Streptococcus* grupo B, y *Staphylococcus aureus*,<sup>13</sup> *Klebsiella* en tracto urinario<sup>14</sup> y las *Salmonellas* causantes de enteritis<sup>15</sup> están entre las más frecuentes. Estudios de laboratorio han demostrado que las defensas del huésped están disminuidas, y las complicaciones como las enfermedades vasculares y disfunción metabólica pueden exacerbar tales infecciones.

## El alto costo de la atención en diabetes

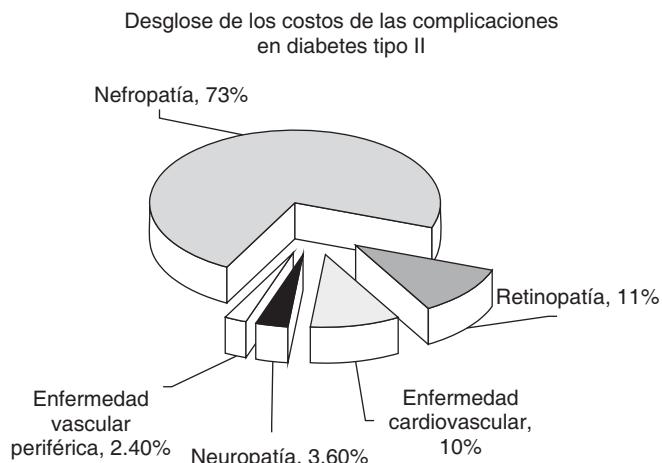
Las consecuencias sociales, familiares y económicas que ocasiona la diabetes son bien conocidas, la aplicación de medidas de prevención en los niveles primarios y secundarios de salud son necesarias. Se requieren políticas de salud pública para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento en particular de sus complicaciones graves como: ceguera, falla renal, amputaciones, enfermedad coronaria y, problemas del embarazo.<sup>16</sup> La repercusión socioeconómica de la diabetes es muy seria, se estima que afecta entre 60 y 100 millones de personas en el mundo, es causa de muerte temprana en adultos después del cáncer y del infarto al miocardio; su costo es cada día más elevado por las hospitalizacio-

**Cuadro 2.** Diagnóstico de la diabetes mellitus.

Análisis de orina	
Cetonuria	Aparición en orina y sangre de cuerpos cetónicos, consecuencia del catabolismo de las grasas
Glucosuria	Aparición de glucosa abundante en la orina
Análisis de sangre	
Hiperglucemia	Excesiva cantidad de glucosa en la sangre (nivel superior a 120 después de una comida o superior a 80 después del ayuno)



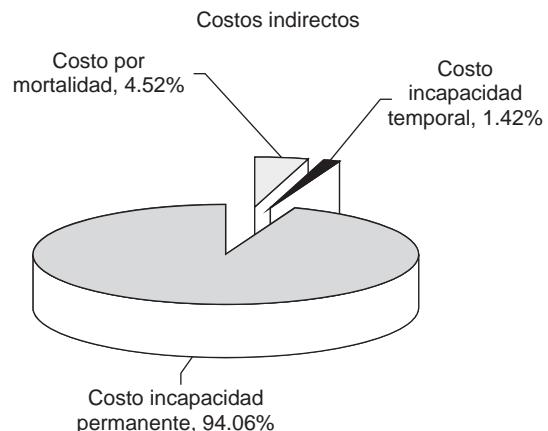
**Figura 1.** Distribución porcentual de los costos directos en pacientes con diabetes tipo II en las instituciones públicas de atención en México, el costo directo total estimado en 2003 fue de 140,410.86 millones de pesos.



**Figura 2.** Distribución porcentual del costo de atención médica por complicaciones de la diabetes tipo II en México, la nefropatía es la complicación más común y requiere los más altos costos de atención médica.

nes, invalidez laboral, gasto en el tratamiento y sus complicaciones.<sup>17</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en un estudio del costo de atención de la diabetes para Latinoamérica y el Caribe reportó para el año 2000 una cifra de 339,035 defunciones, que representa una pérdida de 757,096 años de vida productiva entre personas menores de 65 años ( $> 3,000$  millones de dólares). La discapacidad permanente causó una pérdida de 12,699.087 años y de más de 50,000 millones de dólares.<sup>18</sup> La discapacidad temporal en enfermos de diabetes entrañó una pérdida de 136,701 años y de más de 763 millones de dólares. La insulina y la medicación oral representaron un gasto de 4,720 millones de dólares, las hospitalizaciones 1,012 millones de dólares, las consultas 2,508 millones y la atención por complicaciones 2,480 millones de dólares. El



**Figura 3.** Porcentajes de los costos indirectos debidos a la diabetes tipo II, el costo de la incapacidad permanente representa un problema importante en la economía de las instituciones de salud y del país.

costo anual total asociado a la diabetes, según las estimaciones sería de 65,216 millones de dólares (directos: 10,721 millones, indirectos 54,496 millones de dólares) el estudio concluye que la carga económica de la enfermedad a la sociedad de los países latinoamericanos es muy alta.<sup>18-20</sup>

Por otra parte, existe un estudio realizado por Arredondo<sup>21</sup> en México referente al costo de la diabetes tipo II en las principales instituciones de atención médica (IMSS, SSA, ISSSTE). Las estimaciones para los años 2003 a 2005 para los costos directos (recursos monetarios para satisfacer los servicios de salud demandados como las consultas, diagnóstico, medicamentos, hospitalización y complicaciones) están concentrados en el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad y en los medicamentos (figura 1).

Respecto a las complicaciones derivadas de la diabetes tipo II se han desglosado en cinco categorías principales (figura 2).

Los costos indirectos se encuentran ligados principalmente a las incapacidades temporal y permanentes, siendo el costo más acentuado en las incapacidades permanentes (figura 3). Los costos indirectos totales para México en 2003 fueron de 177,220.390 millones de pesos.

### La investigación genómica en la solución al problema

La disponibilidad de la secuencia del genoma humano a partir del año 2003, combinada con estudios de genómica funcional, la caracterización de fenotipos de grupos humanos, los diferentes programas de algoritmos de computación, conducirán al desarrollo de nuevas terapias en beneficio del paciente, así como la reducción en los costos de atención actuales. Estudios epidemiológicos basados en la genética y la genómica han encontrado la existencia de un subgrupo único de indivi-

duos con características de riesgo a desarrollar nefropatía diabética. La identificación de genes que confieren susceptibilidad a nefropatía diabética en individuos con diabetes tipo I y II están basados en estudios de mapeo de algunos locus en regiones específicas de los cromosomas humanos 3, 7, 9, 12, y 20 con sus perfiles de expresión de los RNAm.

Por otra parte, se ha investigado la tipificación de genes de células del páncreas, con un formato de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o con la nueva tecnología de microarreglos el PancChip<sup>22</sup> inicialmente desarrollado para estudios de diabetes en páncreas de ratón desde el estado embrionario hasta el ratón adulto. También existe un formato para humano disponible para la comunidad científica identificado como PancChip 1 humano a bajo costo en el Consorcio de Células Beta ([https://www.betacell.org/ma/pc\\_pub\\_form.php](https://www.betacell.org/ma/pc_pub_form.php)) en los Estados Unidos. Esto implica nuevos conocimientos a escala genómica de las células del páncreas en individuos con diabetes y durante la evolución de su enfermedad. Otra estrategia de investigación aplica ensayos moleculares basados en la información genómica del humano con la detección eficiente de variaciones en las secuencias de nucleótidos del DNA, enfocado a genes determinados que presenten polimorfismos de un solo nucleótido (SNP'); están disponibles para su consulta en el sitio de internet del consorcio SNP (<http://snp.cshl.org/>) y en bancos de datos del proyecto genoma humano ([http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/faq/snps.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/snps.shtml)). Esta información es de enorme importancia en el estudio de la diabetes mellitus y sus complicaciones como la nefropatía diabética. Investigaciones recientes indican que los SNP' están organizados a través del genoma en forma de bloques de DNA (DNA blocks) el mapeo de estos bloques permite determinar haplotípos que son de interés para detectar variaciones genéticas asociadas a nefropatía diabética.<sup>23</sup>

## Consideraciones finales

La diabetes es una enfermedad que hasta ahora no es curable, pero un buen tratamiento permite al diabético disfrutar de buena calidad de vida. Es la medicina genómica una posibilidad real y en el futuro ayudará a desarrollar tratamientos nuevos, basados en la medicina personalizada; actualmente estas investigaciones se encuentran en su fase inicial de investigación como es la genómica funcional, pero el fin es el desarrollo de nuevos métodos de predicción y diagnóstico basados en los marcadores genéticos, que impactarán en la reducción de los costos de atención de esta enfermedad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Biólogo José Luis Méndez por su gran ayuda en la preparación del manuscrito.

## Referencias

1. Hummel M, Durinovic-Bello I, Ziegler AG. Relation between cellular and humoral immunity to islet cell antigens in type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 1996; 9: 427-430.
2. Bracho F. Cetoacidosis diabética. *Medicrit* 2005; 2: 9-15.
3. Escobedo PJ, Rico VB. Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. *Salud Pública Mex* 1996; 38: 236-242.
4. Martín M. Educación Diabetológica. VII Congreso Caribeño de Angiología y Cirugía Vascular, ANGIOCARIPE 2002, Palacio de Convenciones, octubre 2002 Cuba. <http://www.psicologiadelasalud.cl/prontus/articulos/>
5. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 325-340.
6. De galan BF. Insulin pump therapy, should we consider it more often? *Neth J Med* 2004; 62: 341-343.
7. Shapiro AMJ. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
8. Lewis C. Diabetes: A growing public health concern. *FDA consumer magazine*. 2002; 36: 1.
9. Influenza and pneumococcal vaccination rates among persons with diabetes mellitus. United States, 1997. *MMWR* 1999; 48: 961-967.
10. Baron S. Bacterial infections in diabetics. *Memories. Workshop on oral diseases and diabetes*. Washington D.C. 1999. p 32.
11. Broxmeyer L. Diabetes mellitus, tuberculosis and mycobacteria: Two millenia of enigma. *Med Hypotheses* 2005; 65: 433-439.
12. Mallecki M, Bien AI, Galika-Latala D, Stachura J, Sieradzki J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and types of gastritis in diabetic patients. The Krakow study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996; 104: 365-369.
13. Tentolouris N, Petrikos G, Villianov N, Zachos C et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 186-189.
14. Goswani R, Bal CS, Tejaswi S, Punjabi GV et al. Prevalence of urinary tract infections and renal scars in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 181-186.
15. Telzak EE, Greenberg MS, Budnick LD, Singh T et al. Diabetes mellitus-a newly described risk factor for infections from *Salmonella enteritidis*. *J Infect Dis* 1991; 164: 538-541.
16. Hart W, Collazo Herrera M. Costos del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo. *Rev Cubana de Endocrinol* 1998; 9: 212-20.
17. Cefalu W. Economics of diabetes-costs impact of not treating diabetes early and intensively. *Clin Cornestone* 2004; 6: 51-60.
18. The Diabetes Prevention Program Research Group: Costs Associated with the primary prevention type 2 diabetes mellitus in diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003; 26: 36-47.
19. Rull JA, Aguilar SA, Rojas R, Ríos TJM, Gómez PFJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in México. *Arch Med Res* 2005; 36: 188-196.
20. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The costs of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 1.
21. Arredondo A, Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. The mexican case. *Diabetes Care* 2004; 27: 104-109.
22. Scearce LM, Brestelli EJ, Mcweeney KS, Lee SC et al. Functional genomics of the endocrine pancreas: The pancreas clone set and PancChip, new resources for diabetes research. *Diabetes* 2002; 51: 1997-2004.
23. Susztak K, Sharmak K, Schiffer M, McCue P, Ciccone E, Bottinelli PE, Genomic strategies for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; S271-S278.