

# Diabetes Mellitus

## Diagnóstico, Clasificación, Fisiopatología y Tratamiento

Redactor: Luis Eduardo Nandi

- Médico egresado UPE - Sede Pdte. Franco, Promoción 2023
- Revalidado UEL - Reválida Edición 2023.2
- Médico ESF Programa Mais Médicos 2025 - 2026
- Médico ESF - Concurso Nova Prata do Iguaçu - PR 2026

Bibliografía:

- Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education; 2022.
- American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes — 2026.

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la **hiperglucemia crónica**. Esta hiperglucemia resulta de defectos en la secreción de insulina, defectos en la acción de la insulina o, con mucha frecuencia, de ambos mecanismos al mismo tiempo. No se trata únicamente de una enfermedad del metabolismo de los hidratos de carbono; también afecta el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, altera el balance energético y se asocia a lesión progresiva de numerosos órganos y sistemas.

A lo largo de este documento recorreremos los pilares fundamentales de la enfermedad: fisiopatología, clasificación, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas, tanto crónicas como en la fase aguda de descompensación.

### Fisiopatología

Mecanismos de hipoinsulinismo absoluto o relativo

### Clasificación

DM1, DM2, LADA, MODY y otros tipos específicos

### Diagnóstico

Criterios glucémicos y pruebas estandarizadas

### Tratamiento

Fármacos, insulina y manejo a largo plazo

# Fisiopatología: El Papel Central de la Insulina

Para entender la diabetes, hay que partir de una pregunta sencilla: **¿Qué hace normalmente la insulina?** La insulina no solo "baja la glucosa"; esa definición es demasiado pobre para comprender la enfermedad. La insulina es, en realidad, la hormona que informa al organismo que hay disponibilidad de nutrientes. Su mensaje biológico es: *"estamos alimentados"*. Es sintetizada y secretada por las **células  $\beta$  de los islotes pancreáticos** cuando aumentan los niveles séricos de glucosa.

La glucosa entra a la célula  $\beta$  a través de transportadores GLUT1 y GLUT2, es metabolizada por glucólisis aumentando el ATP, lo que provoca el cierre de canales de  $K^+$  sensibles a ATP, despolarización de la membrana, apertura de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje y finalmente la exocitosis de los gránulos de insulina. El glucagón, por su parte, es liberado por las células  $\alpha$  pancreáticas en respuesta a la disminución de glucosa sérica, actuando como hormona clave del ayuno.

## Estado Alimentado (Insulina domina)

- Uso de glucosa como sustrato energético
- Glucogénesis: glucosa  $\rightarrow$  glucógeno
- Lipogénesis: ácidos grasos  $\rightarrow$  triglicéridos
- Síntesis proteica: aminoácidos  $\rightarrow$  proteínas
- Inhibición de lipólisis y proteólisis

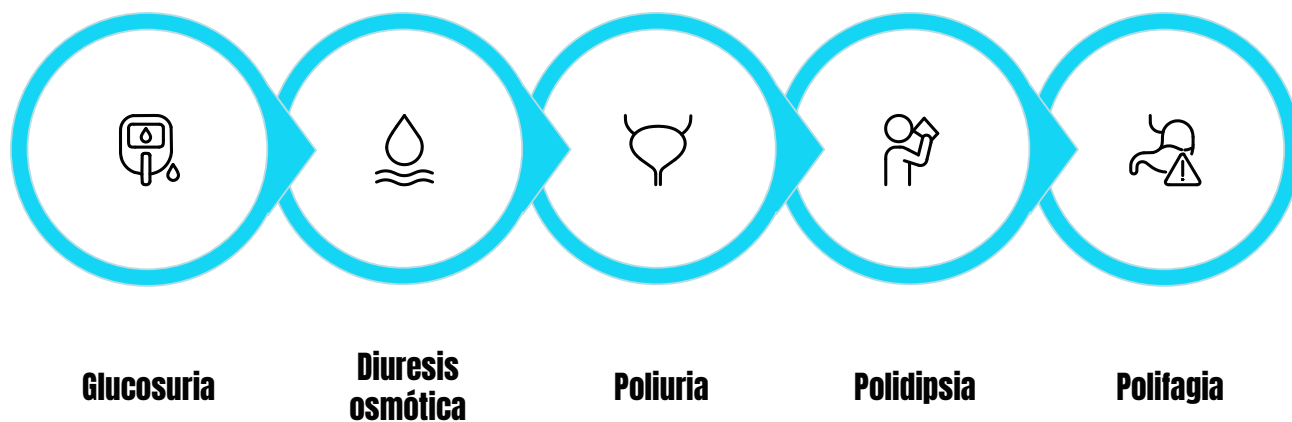
## Estado de Ayuno (Glucagón domina)

- Uso de ácidos grasos como fuente energética
- Glucogenólisis: glucógeno  $\rightarrow$  glucosa
- Gluconeogénesis: producción hepática de glucosa
- Lipólisis: triglicéridos  $\rightarrow$  ácidos grasos libres
- Proteólisis: proteínas  $\rightarrow$  aminoácidos

Cuando la insulina falta o no actúa correctamente, el organismo entra en un estado metabólico que se comporta como si estuviera en ayuno, aunque la sangre esté llena de glucosa. La hiperglucemia diabética tiene dos mecanismos simultáneos: **menor captación periférica de glucosa** (músculo y tejido adiposo captan menos) y **mayor producción hepática de glucosa** (aumenta glucogenólisis y gluconeogénesis por falta del efecto inhibitorio de la insulina).

# Síntomas Clásicos: La Cadena Fisiopatológica

La fisiopatología de los síntomas clásicos de la diabetes debe entenderse en cadena. Cada síntoma es consecuencia directa del anterior, y todos tienen su origen en la hiperglucemia sostenida.



El riñón normalmente filtra y reabsorbe la glucosa, pero cuando la glucemia supera la capacidad de reabsorción tubular aparece **glucosuria**. La glucosa en el túbulo renal retiene agua por efecto osmótico, generando **diuresis osmótica**, pérdida de agua y electrolitos, y como resultado **poliuria**. Esta pérdida de agua genera hipovolemia, aumento de osmolaridad plasmática y estimulación del centro de la sed, produciendo **polidipsia**. Aunque hay mucha glucosa en sangre, el ingreso a varios tejidos está comprometido; las células no logran utilizar el sustrato energético adecuadamente, por lo que el organismo interpreta una señal de déficit energético generando **polifagia**. Al mismo tiempo, el paciente pierde agua por la orina, degrada grasa y proteínas, resultando en **pérdida de peso**.

# Clasificación de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus se clasifica según el **mecanismo fisiopatológico** que conduce a la hiperglucemia, y no por edad de inicio ni por el tipo de tratamiento requerido. Ya no se usa la clasificación antigua IDDM/NIDDM (insulinodependiente / no insulinodependiente), porque muchos pacientes con DM2 terminan requiriendo insulina. Tampoco se usa la edad como criterio principal, ya que el tipo 1 puede aparecer en adultos y el tipo 2 en niños y adolescentes, especialmente en contexto de obesidad.

**i** Antes de la diabetes existe una fase de **alteración de la homeostasis de la glucosa**: Glucosa en ayunas alterada (IFG) e Intolerancia a la glucosa (IGT). El deterioro metabólico es progresivo: primero falla la regulación de la glucosa y luego aparece hiperglucemia sostenida.

## 1 DM Tipo 1

Déficit absoluto de insulina por destrucción autoinmune de células beta. Péptido C muy bajo o indetectable. Anticuerpos presentes (anti-GAD, ICA, IA2).

## 2 DM Tipo 2

Resistencia a la insulina + déficit relativo y progresivo de secreción. Aumento de producción hepática de glucosa. Índice HOMA-IR elevado.

## 3 LADA

Diabetes autoinmune latente del adulto. Destrucción autoinmune lenta de células beta. Anti-GAD positivo. Progresión más lenta que DM1.

## 4 MODY

Diabetes monogénica por mutaciones genéticas. Herencia autosómica dominante. Inicio precoz, anticuerpos negativos. ~75% responde a sulfonilureas.

## 5 Otros Tipos

Inducida por fármacos (glucocorticoides, tiazidas, antipsicóticos), endocrinopatías (Cushing, acromegalia), enfermedades del páncreas exocrino, diabetes gestacional.

# Comparativa de los Tipos de Diabetes

La siguiente tabla resume las características más relevantes de cada tipo de diabetes mellitus. Conocer estas diferencias es fundamental para el razonamiento clínico y para responder correctamente en el contexto evaluativo.

Característica	DM Tipo 1	DM Tipo 2	LADA	MODY	Otros tipos
Mecanismo	Déficit absoluto de insulina	Resistencia + déficit progresivo	Autoinmune lenta	Defecto genético en secreción	Variable según causa
Péptido C	Muy bajo o indetectable	Normal o alto al inicio, luego bajo	Disminuye progresivamente	Normal o bajo	Variable
Anticuerpos	Presentes (anti-GAD, ICA, IA2)	Ausentes	Anti-GAD positivo	Ausentes	Ausentes
Edad típica	< 30 años	> 45 años (cada vez más jóvenes)	Adultos	< 25 años	Variable
Estado nutricional	Delgado	Sobrepeso/obesidad	No obeso	No obeso	Variable
Cetoacidosis	Frecuente	Rara	Posible (tardía)	Rara	Depende
Tratamiento inicial	Insulina obligatoria	Estilo de vida + fármacos	Inicialmente oral, luego insulina	Sulfonilureas en muchos casos	Tratar causa subyacente

❏ La **DM1** se asocia frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, insuficiencia suprarrenal primaria, vitiligo y gastritis autoinmune. El **anti-GAD** es el marcador inmunológico más persistente y específico.

# Diagnóstico de Diabetes Mellitus

El diagnóstico de diabetes mellitus se basa en la **demonstración de hiperglucemia mediante pruebas estandarizadas** y no únicamente en síntomas o contexto clínico. Los puntos de corte se definen en el nivel de glucosa a partir del cual aumentan las complicaciones microvasculares, especialmente la retinopatía. La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres estados: homeostasis normal, homeostasis alterada (prediabetes) y diabetes mellitus.



## Glucosa en Ayunas (FPG)

Mide la glicemia tras al menos 8 horas de ayuno. Refleja el estado basal del metabolismo y evalúa la producción hepática de glucosa. **DM:  $\geq 126$  mg/dL.** Prediabetes: 100–125 mg/dL. Normal:  $< 100$  mg/dL.



## PTOG (75 g a las 2 horas)

Evalúa la respuesta a una carga de glucosa. Especialmente útil en diabetes gestacional y cuando hay sospecha clínica con resultados discordantes. **DM:  $\geq 200$  mg/dL.** Prediabetes: 140–199 mg/dL. Normal:  $< 140$  mg/dL.




## HbA1c

Refleja el promedio de glicemia en los últimos 2–3 meses. No depende del ayuno. Puede ser inexacta en anemia, hemoglobinopatías, embarazo o ERC avanzada. **DM:  $\geq 6,5\%$ .** Prediabetes: 5,7–6,4%. Normal:  $< 5,7\%$ .



## Glucosa Aleatoria

Solo válida en pacientes **sintomáticos** (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso). **DM:  $\geq 200$  mg/dL con síntomas clásicos.** En este caso, un solo valor es suficiente para el diagnóstico.

 En pacientes **asintomáticos** se requieren **dos resultados alterados** (en la misma muestra o en muestras diferentes) para confirmar el diagnóstico y evitar falsos positivos. En pacientes sintomáticos, un solo valor de glucosa aleatoria  $\geq 200$  mg/dL es suficiente. Pacientes diagnosticados con DM deben ser rastreados inmediatamente para evaluación de daño renal, ya que no se puede determinar el tiempo de evolución de la hiperglucemia.

# Tratamiento: Pilares del Manejo Crónico

El tratamiento de la diabetes mellitus se divide en **manejo crónico a largo plazo** y **manejo agudo de descompensaciones**. El objetivo no es solo bajar la glucosa, sino **prevenir complicaciones micro y macrovasculares**. El tratamiento agudo de las descompensaciones (cetoacidosis, estado hiperosmolar) se desarrollará en detalle en el apartado de complicaciones.

## A. Modificación del Estilo de Vida

- Alimentación saludable individualizada
- Reducción de peso en sobrepeso/obesidad
- Actividad física regular
- Suspensión del tabaco

Mejora la resistencia a la insulina y puede retrasar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad.

## B. Monitoreo y Seguimiento

- Control de glicemia capilar o de laboratorio
- HbA1c periódica
- Evaluación de retinopatía, nefropatía y neuropatía

### Cribado en DM2

- $\geq 35$  años (ADA) o  $> 40$  años (OMS)
- Cualquier edad con sobrepeso + factores de riesgo
- Cada 3 años si sin factores de riesgo
- Anual si prediabetes o alto riesgo

Los **factores de riesgo para DM2** son tema frecuente en evaluaciones: edad, obesidad, sedentarismo, historia familiar, etnia (negros, indígenas), prediabetes, dislipidemia, acantosis nigricans, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gestacional, VIH y uso de antipsicóticos. Las complicaciones se organizan en **macrovasculares** (infarto, enfermedad arterial periférica, ACV) y **microvasculares** (retinopatía, nefropatía, neuropatía).

# Fármacos Antidiabéticos No Insulínicos

El tratamiento farmacológico se individualiza según riesgo cardiovascular, función renal, peso y riesgo de hipoglucemia. A continuación se presentan los principales grupos de antidiabéticos orales e inyectables no insulínicos utilizados principalmente en DM2.

## Metformina (Biguanidas) – Primera línea

Reduce la producción hepática de glucosa. No estimula secreción pancreática, por lo que no produce hipoglucemia en monoterapia. Bajo costo, eficaz, neutra o con reducción de peso y beneficio cardiovascular demostrado. **EA:** trastornos GI, déficit de vitamina B12, riesgo raro de acidosis láctica. **CI:** TFG < 30 ml/min, insuficiencia hepática activa, ICC descompensada.

## Sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida, glibenpirida)

Estimulan la secreción de insulina por la célula beta. Eficaces y de bajo costo. **EA:** hipoglucemia y aumento de peso. **CI:** insuficiencia renal avanzada (riesgo de hipoglucemia prolongada). Hipoglucemias recurrentes deben hacer sospechar deterioro renal.

## Inhibidores DPP-4 (linagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

Potencian las incretinas endógenas. Aumentan secreción de insulina dependiente de glucosa y reducen glucagón. Neutros en peso, bajo riesgo de hipoglucemia. Linagliptina no requiere ajuste renal. **EA principal:** reacciones cutáneas (urticaria, angioedema). Limitación: costo elevado.

## Análogos de GLP-1 (liraglutida, semaglutida)

Imitan la acción de las incretinas. Aumentan insulina dependiente de glucosa, reducen glucagón, enlentecen vaciamiento gástrico y aumentan saciedad. **Beneficios:** pérdida de peso, beneficio cardiovascular y renal. **EA:** náuseas, vómitos. **CI:** carcinoma medular de tiroides, NEM tipo 2, TFG muy baja.

## Inhibidores SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina)

Reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, promoviendo glucosuria. Mecanismo independiente de insulina. Pérdida de peso, reducción de presión arterial, beneficio cardiovascular y renal demostrado. Ideales en pacientes con ICC, ERC o alto riesgo CV. **EA:** infecciones genitales micóticas, poliuria, riesgo de cetoacidosis euglicémica.

## Pioglitazona (Tiazolidinedionas) y Acarbosa

Pioglitazona mejora sensibilidad periférica a la insulina; útil en ERC (no requiere ajuste por TFG). **EA:** aumento de peso, edema, riesgo de fracturas, empeoramiento de ICC. Acarbosa retrasa absorción intestinal de carbohidratos, actúa sobre glucemia posprandial. **EA:** flatulencia, diarrea. Uso poco frecuente por baja eficacia y mala tolerancia.

# Insulina: Presentaciones y Uso Clínico

La insulina es una hormona anabólica producida por las células beta del páncreas, esencial para el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Es **indispensable en DM1** y se utiliza en DM2 cuando existe déficit significativo de secreción o descompensación metabólica. Sus acciones principales incluyen facilitar la entrada de glucosa a músculo y tejido adiposo, disminuir la producción hepática de glucosa, inhibir lipólisis y cetogénesis, y estimular síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos.

## Ultrarrápida

**Ejemplos:** lispro, aspart, glulisina

**Inicio:** 10–15 min

**Pico:** 1–2 h

**Duración:** 3–5 h

Control glucemia posprandial; se administra antes de las comidas.

## Intermedia (NPH)

**Inicio:** 1–2 h

**Pico:** 4–8 h

**Duración:** 12–18 h

Cobertura basal, generalmente 1–2 veces al día.

1

2

3

4

## Acción Corta

**Ejemplo:** insulina regular

**Inicio:** 30–60 min

**Pico:** 2–4 h

**Duración:** 6–8 h

Alternativa prandial; uso intravenoso en emergencias.

## Acción Prolongada

**Ejemplos:** glargina, detemir, degludec

**Inicio:** 1–2 h

**Sin pico definido**

**Duración:** hasta 24 h o más  
Mantiene niveles basales estables de insulina.



**Efectos adversos de la insulina:** hipoglucemia (principal), aumento de peso, lipoatrofia o lipohipertrofia en el sitio de inyección, edema e hipopotasemia. La rotación de los sitios de inyección es fundamental para prevenir las alteraciones locales del tejido subcutáneo.

# Resumen y Actualización ADA 2026

Toda diabetes mellitus comparte un resultado común —la hiperglucemia— lo que cambia es el mecanismo. El abordaje clínico moderno exige conocer la fisiopatología de cada tipo para individualizar el tratamiento y prevenir complicaciones. A continuación, los puntos clave de actualización según la ADA para el manejo de la DM.



## Diagnóstico Confirmatorio

HbA1c  $\geq 6,5\%$ , glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, PTOG 2h  $\geq 200$  mg/dL o glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL con síntomas. En asintomáticos, siempre confirmar con segunda prueba.



## Prioridad Cardiovascular y Renal

En pacientes con DM2 y alto riesgo CV, ICC o ERC, los inhibidores SGLT2 y agonistas GLP-1 son de elección por sus beneficios cardiovasculares y renales demostrados, independientemente del control glucémico.



## Tratamiento Individualizado

La elección del fármaco se basa en riesgo cardiovascular, función renal, peso corporal y riesgo de hipoglucemia. La metformina sigue siendo primera línea salvo contraindicación, pero el algoritmo se adapta al perfil del paciente.



## Limitaciones de la HbA1c

Puede ser inexacta en anemia, hemoglobinopatías, embarazo o ERC avanzada. En estos contextos, la PTOG o la glucosa en ayunas son preferibles para el diagnóstico y seguimiento.

"El objetivo del tratamiento de la diabetes no es solo bajar la glucosa, sino **prevenir complicaciones micro y macrovasculares** y mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo."

# 126

mg/dL

Glucosa en ayunas para diagnóstico de DM

# 6,5%

HbA1c

Umbral diagnóstico de diabetes mellitus

# 200

mg/dL

Glucosa aleatoria con síntomas: diagnóstico en solo valor

# 75%

MODY

Porcentaje de casos MODY que responden a sulfonilureas

# Fármacos Antidiabéticos Orales y Subcutáneos

Resumen comparativo de los principales grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, incluyendo mecanismo de acción, beneficios clave, efectos adversos y contraindicaciones.

Grupo	Ejemplos	Vía	Mecanismo	Beneficios clave	Efectos adversos	Contraindicaciones
<b>Biguanidas</b>	Metformina	Oral	↓ producción hepática de glucosa + ↑ sensibilidad insulínica	1ª línea, ↓ peso o neutro, ↓ riesgo CV, sin hipoglucemia	Efectos GI, déficit B12, acidosis láctica (raro)	TFG <30, insuf. hepática, IC descompensada, hipoperfusión
<b>Tiazolidinedionas</b>	Pioglitazona	Oral	↑ sensibilidad insulínica (músculo/adiposo)	Útil en resistencia insulínica, usar en ERC	↑ peso, edema, IC, fracturas	IC clase III-IV, osteoporosis
<b>Sulfonilureas</b>	Glibenclamida, gliclazida, gliclazida	Oral	↑ secreción de insulina	Baratas, eficaces	Hipoglucemia, ↑ peso	IR avanzada
<b>Glinidas</b>	Repaglinida	Oral	↑ insulina (acción corta)	Control posprandial	Hipoglucemia, ↑ peso	Uso menos frecuente
<b>iDPP-4</b>	Sitagliptina, linagliptina	Oral	↑ incretinas → ↑ insulina, ↓ glucagón	Neutro en peso, ↓ hipoglucemia	Reacciones cutáneas	Costo elevado (linagliptina sin ajuste renal)
<b>Agonistas GLP-1</b>	Liraglutida, semaglutida	Subcutánea	↑ insulina, ↓ glucagón, ↓ vaciamiento gástrico	↓ peso, ↓ HbA1c, beneficio CV/renal	Náuseas, vómitos	Ca medular tiroides, MEN2, precaución en pancreatitis
<b>Alfa-glucosidasas</b>	Acarbosa	Oral	↓ absorción intestinal de glucosa	Actúa en posprandial	Flatulencia, diarrea	EII, cirrosis, mala tolerancia
<b>iSGLT2 (Gliflozinas)</b>	Dapagliflozina, empagliflozina	Oral	↑ excreción renal de glucosa	↓ peso, ↓ PA, beneficio CV y renal	Infecciones genitales, poliuria, cetoacidosis	IR avanzada, deshidratación

# Insulinas: Tipos y Esquemas Terapéuticos

Clasificación de los tipos de insulina según su perfil farmacocinético y descripción de los principales esquemas de insulinización utilizados en la práctica clínica.

Tipo	Ejemplos	Inicio	Pico	Duración	Uso principal
<b>Ultrarrápida</b>	Lispro, Aspart, Glulisina	10–15 min	1–2 h	3–5 h	Postprandial (antes de comidas)
<b>Corta (regular)</b>	Insulina regular	30–60 min	2–4 h	6–8 h	Prandial / IV en emergencias
<b>Intermedia</b>	NPH	1–2 h	4–8 h	12–18 h	Basal (1–2 veces/día)
<b>Prolongada (basal)</b>	Glargina, Detemir, Degludec	1–2 h	Sin pico	~24 h o más	Basal estable

## Esquema Basal

**Objetivo:** Imitar la secreción basal fisiológica.

- **Insulina:** NPH o análogos lentos (glargina, degludec)
- **Formas:** Dosis única nocturna (bedtime) o dividida: 2/3 mañana + 1/3 noche
- **Dosis inicial:** 0,1–0,2 UI/kg/día

## Esquema Basal-Bolus

**Objetivo:** Imitar completamente la fisiología insulínica.

- **Basal:** NPH / glargina / degludec
- **Bolus:** Insulina rápida o ultrarrápida en cada comida
- **Indicaciones:** DM1 y DM2 cuando los fármacos no insulínicos son insuficientes