



Efectos de los mecanismos fisiopatológicos que participan en las complicaciones crónicas en el paciente diabético. Revisión bibliográfica

Effects of the pathophysiological mechanisms involved in chronic complications in diabetic patients. Literature review

Efeitos dos mecanismos fisiopatológicos que participam nas complicações crônicas em doentes diabéticos. Revisão da literatura

Samantha Elizabeth Chimbo-Angulo ^I
schimbo2@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0007-4536-5264>

Juleysi Estefania Gonzales-Romero ^{II}
juleysigonzalez26032003@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-9935-2099>

Nathaly Cristina Ordoñez-Rojas ^{III}
nordonez4@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-3931-8185>

Alexis Widinson Vargas-Granda ^{IV}
wvargas2@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-6772-3276>

Christian Andres Miranda-Sosoranga ^V
cmiranda3@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-4787-3744>

Victor Euclides Briones-Morales ^{VI}
vbriones@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

Correspondencia: schimbo2@utmachala.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 22 de septiembre de 2024 * **Aceptado:** 18 de octubre de 2024 * **Publicado:** 29 de noviembre de 2024

- I. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.
- III. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.
- IV. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.
- V. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.
- VI. Docente en Ciencias Médicas, Docente de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), Ecuador.

Resumen

Como enfermedad crónica la Diabetes Mellitus (DM) afecta a un gran porcentaje de la población mundial, manifestándose principalmente por niveles elevados de glucosa en sangre de manera crónica originada por problemas en la liberación de insulina o en la capacidad del cuerpo para utilizarla efectivamente. Los efectos a largo plazo de la DM se categorizan en microvasculares y macrovasculares, las cuales son responsables de una elevada morbilidad y mortalidad entre los pacientes afectados. A nivel microvascular se incluyen retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética (ND) y neuropatía diabética (NPD). Estas afecciones resultan de daños en vasos sanguíneos pequeños y generan una serie de alteraciones en los ojos, riñones y nervios periféricos, afectando el bienestar integral de las personas que padecen la enfermedad. Las personas con DM presentan mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares graves debido a complicaciones en los vasos sanguíneos principales, que pueden manifestarse como enfermedades coronarias, cerebrales o arteriales periféricas. A nivel fisiopatológico, tanto las complicaciones microvasculares como las macrovasculares están influenciadas por factores como el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la acumulación de productos finales de glicación avanzada. Estos mecanismos, junto con la hiperglucemia persistente, provocan una disfunción progresiva en diversos órganos y sistemas. Este artículo revisa en profundidad los mecanismos subyacentes a cada complicación, considerando también los aspectos que elevan su incidencia, y destaca la importancia del diagnóstico temprano y el control riguroso de la glucemia para reducir la progresión y el impacto de estas complicaciones en la salud de los pacientes. Estos hallazgos son fundamentales para la planificación de acciones preventivas y tratamiento que contribuyan a mejorar los resultados clínicos en la población diabética.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Complicaciones Crónicas; Microvasculares; Macrovasculares; Fisiopatología.

Abstract

As a chronic disease, Diabetes Mellitus (DM) affects a large percentage of the world's population, manifesting mainly by chronically high blood glucose levels caused by problems in the release of insulin or in the body's ability to use it effectively. The long-term effects of DM are categorized into microvascular and macrovascular, which are responsible for high morbidity and mortality among affected patients. At the microvascular level, they include diabetic retinopathy (DR),

diabetic nephropathy (DN) and diabetic neuropathy (DNP). These conditions result from damage to small blood vessels and generate a series of alterations in the eyes, kidneys and peripheral nerves, affecting the overall well-being of people who suffer from the disease. People with DM are at greater risk of suffering serious cardiovascular events due to complications in the main blood vessels, which can manifest as coronary, cerebral or peripheral arterial diseases. At the pathophysiological level, both microvascular and macrovascular complications are influenced by factors such as oxidative stress, chronic inflammation and the accumulation of advanced glycation end products. These mechanisms, together with persistent hyperglycemia, cause progressive dysfunction in various organs and systems. This article reviews in depth the mechanisms underlying each complication, also considering the aspects that increase its incidence, and highlights the importance of early diagnosis and rigorous glycemic control to reduce the progression and impact of these complications on the health of patients. These findings are essential for the planning of preventive actions and treatment that contribute to improving clinical outcomes in the diabetic population.

Keywords: Diabetes Mellitus; Chronic Complications; Microvascular; Macrovascular; Pathophysiology.

Resumo

Por ser uma doença crónica, a Diabetes Mellitus (DM) afeta uma grande percentagem da população mundial, manifestando-se principalmente por níveis cronicamente elevados de glicose no sangue causados por problemas na libertação de insulina ou na capacidade do organismo de a utilizar de forma eficaz. Os efeitos a longo prazo da DM são categorizados em microvasculares e macrovasculares, que são responsáveis pela elevada morbilidade e mortalidade entre os doentes afetados. A nível microvascular incluem a retinopatia diabética (RD), a nefropatia diabética (ND) e a neuropatia diabética (NPD). Estas condições resultam de danos nos pequenos vasos sanguíneos e geram uma série de alterações nos olhos, rins e nervos periféricos, afetando o bem-estar geral das pessoas que sofrem da doença. As pessoas com DM apresentam um maior risco de sofrer eventos cardiovasculares graves devido a complicações nos principais vasos sanguíneos, que se podem manifestar como doenças coronárias, cerebrais ou arteriais periféricas. A nível fisiopatológico, tanto as complicações microvasculares como as macrovasculares são influenciadas por fatores como o stress oxidativo, a inflamação crónica e a acumulação de produtos finais de glicação

avanzada. Estes mecanismos, juntamente com a hiperglicemia persistente, causam disfunção progressiva em vários órgãos e sistemas. Este artigo revê em profundidade os mecanismos subjacentes a cada complicação, considerando também os aspetos que aumentam a sua incidência, e destaca a importância do diagnóstico precoce e do controlo glicémico rigoroso para reduzir a progressão e o impacto destas complicações na saúde dos doentes. Estes achados são fundamentais para o planeamento de ações preventivas e de tratamento que contribuam para melhorar os resultados clínicos na população diabética.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Complicações Crónicas; Microvascular; Macrovascular; Fisiopatologia.

Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que impacta a millones de personas en todo el mundo y constituye uno de los desafíos más importantes para la salud pública en la actualidad. Su prevalencia continúa aumentando de manera acelerada, impulsada en gran parte por factores como el envejecimiento poblacional, el aumento en la obesidad y modificaciones en el estilo de vida. Esta condición se distingue por la hiperglucemia crónica, debido a una producción insuficiente de insulina o de una respuesta deficiente a esta hormona en los tejidos. La progresión de la DM está íntimamente ligada al desarrollo de complicaciones crónicas, las cuales representan el principal motivo de morbilidad y mortalidad en los afectados (Saeedi et al., 2019).

El presente artículo examina en profundidad la fisiopatología y las características clínicas de las complicaciones crónicas de la DM, así como los factores de riesgo asociados. Asimismo, explora la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo integral de la DM que permita prevenir o retrasar el avance de estas complicaciones. Este análisis tiene como objetivo destacar los mecanismos subyacentes de cada complicación para proponer estrategias que mitiguen sus efectos y mejoren los resultados clínicos en esta población vulnerable.

Entre las complicaciones microvasculares, la retinopatía diabética (RD) es una de las más prevalentes y de mayor impacto, al ser una causa frecuente de ceguera en adultos en edad productiva. La RD afecta directamente a la vasculatura de la retina y puede avanzar desde la forma no proliferativa, con daños tempranos, hasta una forma proliferativa en la cual el crecimiento de vasos frágiles pone en riesgo la visión. La hiperglucemia crónica, la disfunción del endotelio vascular y el estrés oxidativo son factores clave en su fisiopatología. Diferentes estudios

demuestran que controlar estrictamente la glucemia y un monitoreo oftalmológico regular son esenciales para retrasar la progresión de esta complicación (Teo ZL at el., 2021).

Otra complicación microvascular destacada es la nefropatía diabética (ND), que se la describe como la causa principal de enfermedad renal crónica (ERC) en individuos con DM. La ND se caracteriza por cambios estructurales en los glomérulos, incluyendo hiperfiltración, engrosamiento de la membrana basal y aumentando la permeabilidad glomerular. A medida que progresa, esta condición puede llevar a insuficiencia renal terminal, con necesidad de tratamiento de reemplazo renal. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la activación de vías proinflamatorias y la producción de especies reactivas de oxígeno, generando daño renal progresivo y una pérdida de la función de filtración (Alicic RZ at el., 2019).

La neuropatía diabética (NPD) es frecuente y representa la forma más común de neuropatía periférica. La NPD afecta tanto la sensibilidad como la función motora, y es una causa significativa de dolor y discapacidad. En su forma más común, la NPD se presenta como una polineuropatía simétrica que progresa de manera lenta pero debilitante. Los factores que contribuyen a la NPD incluyen la hiperglucemia prolongada, el estrés oxidativo y una disminución en el flujo sanguíneo hacia los nervios periféricos. La gestión de esta complicación requiere no solo un control glucémico adecuado, sino también estrategias de tratamiento sintomático (Pop-Busui R at el., 2020).

Las complicaciones macrovasculares de la DM, son las principales responsables de la alta mortalidad observada en estos pacientes. La aterosclerosis acelerada es un rasgo distintivo de estas complicaciones y está influenciada por factores como la dislipidemia, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo generado por la hiperglucemia. Los eventos cardiovasculares adversos en personas con DM se presentan con mayor frecuencia y gravedad (Low Wang CC at el., 2021).

A nivel cerebral, la DM aumenta significativamente el riesgo de enfermedad cerebrovascular (ACV) y deterioro cognitivo, esto se asocia con la enfermedad de grandes vasos, así como la enfermedad de pequeños vasos cerebrales. La hiperglucemia, junto con factores como la hipertensión y la dislipidemia, incrementa la vulnerabilidad del tejido cerebral ante eventos isquémicos. Las personas con DM presentan no solo un riesgo elevado de ACV, sino también de secuelas más graves y recurrencias frecuentes, lo que implica un impacto considerable en la morbilidad. (Biessels GJ at el., 2020).

De esta manera, el propósito de este análisis es estudiar los efectos de los mecanismos fisiopatológicos que participan en las complicaciones crónicas en el paciente diabético.

Metodología

Se efectuó un estudio de tipo descriptivo u orientado a analizar los efectos de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las complicaciones crónicas en pacientes con diabetes. Este trabajo utilizó un diseño documental descriptivo transversal, con enfoque cualitativo. Para ello, se llevó a cabo un proceso de recolección y análisis de datos a partir de fuentes bibliográficas relevantes y en base de datos científicas reconocidas como PubMed y Google Scholar. Los factores de selección incluyeron publicaciones en español e inglés con una relevancia en la información que reflejarán los avances en el conocimiento de las complicaciones crónicas de la DM. Se consideraron fuentes secundarias como artículos de revisión, revisiones sistemáticas, capítulos de libros, guías clínicas y disertaciones.

La revisión incluyó temas importantes como los mecanismos fisiopatológicos asociados a las lesiones microvasculares y macrovasculares, la neuropatía diabética, las complicaciones renales y otros. Los datos de estos artículos se analizaron cualitativamente para identificar los procesos fisiopatológicos clave y la progresión de estas complicaciones.

Desarrollo

Fisiopatología de la Diabetes tipos 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se considera una enfermedad crónica metabólica, en ella la resistencia a la insulina (RI) interacciona con una disminución progresiva de la funcionalidad de las células β del páncreas lleva a un deterioro de la regulación de la glucosa. Los cambios fisiopatológicos subyacentes también son responsables de complicaciones macro y microvasculares, y mixtas que afectan a múltiples sistemas corporales (Jerez et al., 2022).

Resistencia a la Insulina y sus Efectos

En DM2, la RI se manifiesta cuando los tejidos diana no responden eficientemente a la acción de la insulina, elevando su nivel en sangre. La RI se asocia con un funcionamiento anómalo de la vía PI3K/Akt, fundamental para el transporte de glucosa a través de GLUT-4 hacia tejido adiposo y los músculos. La insuficiencia en absorción de glucosa provoca una hiperglucemia crónica que contribuye a complicaciones como la retinopatía y nefropatía, debido al daño de los capilares tanto de la retina como glomérulos renales.

El hígado también experimenta RI, lo cual lleva a una disminución de la capacidad de inhibición del proceso de gluconeogénesis, exacerbando la hiperglucemia. Este estado favorece, con el tiempo, la acumulación de complicaciones macrovasculares como enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica, debido a que la hiperglucemia y los productos avanzados de glicosilación (AGEs) dañan los vasos sanguíneos más grandes, promoviendo la formación de placas ateroscleróticas.

Inflamación crónica y el Rol de los adipocitos

En los pacientes obesos los adipocitos secretan una cantidad excesiva de sustancias inflamatorias como IL-6, resistina y TNF- α . Estas moléculas incrementan la inflamación y la RI al bloquear la acción de IRS1 y otras moléculas clave en la señalización de la insulina. Este fenómeno no solo exagera la RI, sino que también incrementa la liberación de los ácidos grasos libres (AGL), mismos que afectan tejidos como músculo estriado e hígado, promoviendo la lipotoxicidad. La acumulación de AGL genera compuestos dañinos como el diacilglicerol que activa la proteína cinasa C e interfiere con la acción de GLUT-4, agravando la hiperglucemia y contribuyendo a la neuropatía diabética debido a los efectos tóxicos sobre los nervios periféricos. Este estado inflamatorio generalizado también afecta negativamente a los vasos grandes, favoreciendo el endurecimiento arterial y el desarrollo de aterosclerosis. Además, la inflamación crónica y la elevada concentración de AGEs dañan las arterias coronarias y cerebrales.

Disfunción de las Células β Pancreáticas

Estas células sufren de una disfunción progresiva en la DM2 debido a varios factores. La inflamación crónica generada por citoquinas como TNF- α y resistina induce estrés oxidativo y promueve la apoptosis (muerte celular) de las células β . La leptina, otra hormona liberada en el contexto de obesidad, también incrementa la inflamación y contribuye a la muerte celular, reduciendo la producción de insulina y agravando la hiperglucemia.

En estados avanzados de DM2, la acumulación de AG en el páncreas también genera lipotoxicidad, promoviendo la formación de ceramidas, mismas que provocan que se libere desde las mitocondrias el citocromo C. Esto activa caspasas, responsables de la apoptosis, lo cual reduce aún más la cantidad de células β funcionales. La reducción de insulina a largo plazo no solo afecta el control

de la glucosa, sino que contribuye a la aparición de neuropatía diabética al aumentar los niveles de glucosa en el sistema nervioso periférico, lo que provoca daño en los nervios.

Hiperglucemia y Glucotoxicidad

La hiperglucemia crónica, especialmente en periodos postprandiales, contribuye al fenómeno de glucotoxicidad. Este exceso de glucosa intracelular activa vías dañinas como la vía de los AGEs y la vía de los polioles, que aumenta la producción de radicales libres, causando estrés oxidativo. El daño oxidativo es particularmente perjudicial en órganos con alta vascularización como los ojos y los riñones, lo cual explica la frecuente aparición de retinopatía diabética y nefropatía diabética en pacientes con DM2. En la neuropatía, el exceso de glucosa en las células nerviosas también lleva a la acumulación de sorbitol, un metabolito tóxico que daña las fibras nerviosas, causando pérdida de sensibilidad y dolor.

Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2

Las complicaciones crónicas más relevantes incluyen: complicaciones microvasculares como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética; complicaciones macrovasculares como la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica; y la forma mixta, representada por el pie diabético.

Complicaciones microvasculares

Retinopatía diabética

Dentro de las alteraciones que afectan a la vasculatura más significativas de la enfermedad está la retinopatía diabética (RD). La RD comienza con el daño al canal sanguíneo a la retina debido a la hiperglucemia encontrada en la sangre, lo que conlleva a alteraciones visuales progresivas y en la mayor parte de los casos, la ausencia total de la visión (Mendanha et al., 2019).

Actualmente, se calcula que impacta aproximadamente al 5% de la población en nuestra región, aunque puede variar entre el 1,5% y el 7% según factores geográficos y étnicos. Este incremento podría deberse a múltiples causas: un aumento en la obesidad, mayor consumo de azúcares refinados, avances en el diagnóstico temprano y preciso del trastorno glucémico y una mayor expectativa de vida, tanto para la población en general como para los individuos con diabetes. En personas con DM, el riesgo de ceguera es alrededor de 25 veces mayor que en la población general.

El grado de aparición de RD en personas adultas con diabetes es del 20 al 25%, mientras que en jóvenes diabéticos es del 50 al 65%. Al momento del diagnóstico de DM, la prevalencia de RD varía entre el 6% y el 10%, y en un seguimiento a 15 años, el 26% presenta retinopatía leve, el 10% moderada a severa y el 11% tiene retinopatía proliferante (Aliseda et al., 2008).

El mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad se basa en 3 puntos importantes donde destaca el daño vascular y el edema macular. El compromiso vascular inicial es cuando la hiperglucemia crónica causa disfunción en el endotelio vascular retiniano, provocando un incremento en la filtración capilar y debilitamiento de los vasos. El contacto a largo plazo de niveles altos de glucosa estimula la acumulación de productos de glicación avanzada y radicales libres de oxígeno, que inducen daño oxidativo y estrés en las células endoteliales (Cole et al., 2020).

Inicialmente, la RD se presenta en forma no proliferativa (NPDR), con microaneurismas y pequeñas hemorragias, y puede avanzar a una forma proliferativa (PDR), caracterizada por el crecimiento de nuevos vasos frágiles debido a factores proangiogénicos como el VEGF, lo que incrementa la posibilidad de hemorragias y desprendimiento retiniano. Finalmente, el edema macular en la retinopatía diabética es especialmente relevante cuando el daño capilar afecta la mácula, resultando en edema macular clínicamente significativo. (Cole et al., 2020).

Desde la práctica clínica es fundamental contar con una clasificación de la retinopatía diabética (RD) que permita evaluar su gravedad facilitando su diagnóstico por oftalmólogos y por otros médicos. A lo largo del tiempo, se han propuesto diversas clasificaciones, pero actualmente se utiliza el global diabetic retinopathy que fue publicada en el 2003 que propone la categorización actual considerando cinco niveles observables:

1. **Sin retinopatía:** No hay signos de RD al examen.
2. **RD no proliferativa leve:** Se observan microaneurismas (dilataciones pequeñas de los capilares), los cuales son las primeras lesiones visibles.
3. **RD no proliferativa moderada:** Se presentan menos de 20 hemorragias retinianas en cada cuadrante, además de exudados duros o blandos y dilataciones venosas en un solo cuadrante.
4. **RD no proliferativa severa:** Aparece la regla 4:2:1, con hemorragias severas en más de 20 puntos en cada cuadrante, dilataciones venosas en dos o más cuadrantes, o anomalías vasculares. Existe un riesgo elevado de progresión.

5. **RD proliferativa:** Incluye neovascularización y hemorragias vítreas o prerretinianas. En casos avanzados, puede haber desprendimiento de retina, y el tratamiento con láser o vitrectomía es fundamental para evitar la pérdida visual severa (Aliseda et al., 2008).

Nefropatía diabética

La patología renal crónica (ERC) en individuos con diabetes es comúnmente considerada una complicación que surge como resultado de la enfermedad diabética crónica. Esta afección específica, identificada como nefropatía diabética, se desarrolla gradualmente y se manifiesta a través de alteraciones en la función renal, las cuales pueden llevar a un deterioro significativo de la salud general del paciente (Correa et al., 2020).

Mediante estudios realizados se detectó una variación significativa en los valores de funcionamiento físico, psicológico, social y ambiental entre los grupos de pacientes con diferentes complicaciones crónicas. Específicamente, los pacientes con nefropatía diabética reportaron el nivel más bajo en su funcionamiento físico logrando probar sus limitaciones debido a la enfermedad. Sin embargo, su calificación en el dominio ambiental fue significativamente más alta lo cual sugiere que, a pesar de las limitaciones severas que enfrentan en su funcionamiento físico, los pacientes con nefropatía diabética presentan mejores condiciones de vida en lo que respecta al entorno, en comparación con otros aspectos de su bienestar. (Kolarić et al., 2022).

La nefropatía diabética se caracteriza por la presencia de daño en las nefronas las unidades funcionales del riñón, que disminuye su habilidad de depurar correctamente los residuos y el excedente de fluidos corporales. Este daño se debe principalmente a la hiperglucemia crónica, que provoca cambios estructurales en los vasos sanguíneos y aumenta la permeabilidad glomerular (Correa et al., 2020).

Como indicador temprano del daño al riñón es la albúmina que se presencia de pequeñas partículas, lo cual demuestra la presencia de proteínas en la orina. Según el avance de la enfermedad los pacientes pueden experimentar proteinuria significativa, disminución de la función de los glomérulos en la filtración y concluyendo en la etapa terminal de la patología renal. Otro elemento que favorece el incremento de la permeabilidad glomerular es el desarrollo del endotelial vascular (VEGF) en los riñones, como se ha documentado en modelos preclínicos de la enfermedad mencionada. El VEGF actúa tanto como un agente que promueve la formación de nuevos vasos

sanguíneos como un mediador de la permeabilidad, lo que puede exacerbar el daño renal (Kumar at el., 2020).

El mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad involucra procesos hemodinámicos, metabólicos e inflamatorios que impactan la función renal y conlleva a la insuficiencia renal terminal (Pérez at el., 2019).

Cambios Hemodinámicos

Una de las características tempranas del daño mencionado en el riñón es la hiperfiltración glomerular, resultado de alteraciones hemodinámicas provocadas por la diabetes. La hiperglucemia crónica genera un aumento en la presión dentro de los glomérulos, Este aumento de recorrido de sangre provoca el agrandamiento de las arteriolas aferentes y angostamiento de las arteriolas eferentes causa el daño estructural al órgano renal. (Pérez at el., 2019).

Inflamación Local y Sistémica

La ND se distingue también por un estado inflamatorio que afecta al riñón y a otras partes del organismo. Las células fagocíticas son las necesarias para la filtración en el riñón, donde liberan citocinas de carácter inflamatorio las cuales no solo fomentan la inflamación, sino que también contribuyen a la fibrosis renal y alteran la función glomerular (Pérez at el., 2019).

- **NFκB (Factor Nuclear kappa B):** Este componente de síntesis genética se activa con la acción de los radicales libres y de las citocinas. NFκB regula la expresión de cadenas de ADN proinflamatorios que intensifican la reacción de inflamación en el riñón. Su activación está asociada con la hipertensión renal, la acumulación de productos finales de la glucosilación y el estrés oxidativo (Pérez at el., 2019).
- **Ácido úrico:** a mayor cantidad de ácido úrico en suero se asocian a la resistencia insulínica y con el índice de peso corporal (IMC), lo que resulta que la obesidad está estrechamente relacionada con el el síndrome metabólico. (Ceriello at el., 2020).
- **Citocinas inflamatorias:** La producción de estas moléculas se estimula por diversos factores metabólicos y hemodinámicos en la diabetes. Por ejemplo, la IL-1 está implicada con las células endoteliales para permitir el paso de sustancias, facilitando la filtración de proteínas en la orina, un fenómeno conocido como albuminuria (Pérez at el., 2019).

Estrés Oxidativo

El estrés celular por radicales libres es un elemento esencial en la fisiopatología de la ND. En los estados de hiperglucemia, se generan los llamados radicales libres que dañan las células renales y favorecen la inflamación. La NADPH oxidasa se considera el origen relevante de los ROS en el riñón, y su actividad aumenta en la diabetes, lo que intensifica el daño renal (Pérez et al., 2019).

Cambios Estructurales

Con el tiempo, la inflamación y el estrés oxidativo dan lugar a cambios estructurales en los glomérulos, tales como:

- Engrosamiento de la membrana basal glomerular: Este proceso disminuye la capacidad de filtración renal, contribuyendo a la progresión de la enfermedad.
- Fibrosis intersticial: La estimulación de las mesangiales y la acumulación de colágeno y fibronectina en la matriz fibrilar, resultan en la fibrosis del tejido renal.
- Alteraciones en los podocitos: Estas células son fundamentales para la filtración en los glomérulos. La inflamación y la hiperfiltración pueden provocar disfunción y muerte celular en los podocitos, lo que a su vez se traduce en un aumento de la proteinuria (Pérez et al., 2019).

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética periférica (NDP). Se manifiesta principalmente como una polineuropatía simétrica que afecta la sensibilidad y la función motora. Solo entre el 20 y 50 % de los casos presenta dolor neuropático, debido a alteraciones en el sistema somatosensorial periférico por la diabetes. Este dolor afecta el sueño, calidad de vida, así como exacerba la depresión y ansiedad (Jiménez et al., 2023).

Además, solo un 10% se diagnostica junto con la DM2, porque porcentaje restante es detectado en etapas avanzadas de la enfermedad (Viteri et al., 2022).

En la neuropatía diabética, los patrones más comunes de afectación nerviosa son las múltiples mononeuropatías y las polineuropatías, seguidas de mononeuropatías unilaterales o bilaterales. Estos patrones se relacionan con el mal control glucémico, duración de la DM2 y el riesgo de aterosclerosis. La polineuropatía, que combina daño axonal y desmielinización, suele ser causada

por desórdenes metabólicos por hiperglucemia, mientras que las mononeuropatías están más asociadas a compresiones e isquemia local. La neuropatía puede comenzar como mononeuropatía y evolucionar con la enfermedad (Hernández et al., 2020).

La neuropatía diabética surge de una combinación de estrés oxidativo, hipoxia, inflamación y alteraciones metabólicas y vasculares que deterioran los nervios periféricos, causando degeneración y dolor neuropático. Esta condición afecta tanto el sistema nervioso periférico como el central y tiene un origen multifactorial, involucrando mecanismos metabólicos, inflamatorios y vasculares que dañan las células nerviosas y llevan a la disfunción sensitiva y motora en estos pacientes (Takahashi et al., 2020).

Mecanismos del dolor y neurodegeneración

Existen múltiples vías que contribuyen al dolor neuropático y a la degeneración neuronal:

- **Desensibilización de receptores:** La disminución en la sensibilidad de ciertos receptores en los nervios periféricos puede generar una respuesta anómala al estímulo.
- **Aumento de la inflamación:** La inflamación crónica promueve una activación continua de señales proinflamatorias, que resulta en daño estructural y funcional del tejido nervioso.
- **Estrés oxidativo:** El exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), producido por la hiperglucemia, causa daños en las estructuras celulares y favorece la progresión del daño en los nervios (Takahashi et al., 2020).

Impacto de la hiperglucemia en las células nerviosas

La hiperglucemia crónica en personas con diabetes afecta a varias células del sistema nervioso periférico:

- **Células de Schwann:** Son fundamentales para conservar la mielina en los nervios periféricos, y su deterioro puede provocar alteraciones en sus funciones.
- **Axones:** La exposición continua a altos niveles de glucosa daña las estructuras axonales y afecta la transmisión de señales entre los nervios.
- **Células vasculares:** la lesión a las células de vasos sanguíneos disminuye el aporte de nutrientes y oxígeno a las neuronas, agravando el deterioro neurológico. (Takahashi et al., 2020).

Acumulación de sustancias tóxicas y activación de rutas metabólicas

El exceso de glucosa activa diversas vías metabólicas que generan productos tóxicos, favoreciendo el daño neuronal:

- Vía de los polioles: el exceso de glucosa se convierte en sorbitol, una sustancia osmóticamente activa que tiende a acumularse en el organismo, específicamente en el citoplasma de las células nerviosas debido a la actividad de la enzima aldosa reductasa. Esta acumulación causa hiperosmolaridad en el citoplasma neuronal, generando estrés osmótico y, finalmente, daño celular.
- Ruta de la hexosamina: al activarse, esta ruta estimula modificaciones en ciertos factores de transcripción, como Sp1. Esto altera la expresión de genes involucrados en la estructura vascular, promoviendo fibrosis endotelial y aterosclerosis, que afectan la circulación en el sistema nervioso.
- Vía del piruvato y ciclo del ácido tricarboxílico (TCA): El exceso de glucosa se metaboliza en piruvato, sobrecargando el ciclo de TCA en las mitocondrias, y reduce la producción de ATP. Esta falta de energía contribuye a la disfunción y eventual muerte celular (Takahashi et al., 2020).

Estrés oxidativo y daño celular

En la neuropatía diabética, el estrés oxidativo y la muerte celular resultan de rutas metabólicas activadas por la hiperglucemia crónica, especialmente la ruta de los polioles, donde se da un estrés osmótico debido a la acumulación intracelular tanto de fructosa como de sorbitol. Esta vía consume cofactores como NADPH, reduciendo la regeneración de glutatión, lo que limita la defensa antioxidante y causa un incremento del estrés oxidativo. Además, procesos como la activación de PKC, los AGE y la autooxidación de la glucosa aumentan la generación de ROS, las cuales afectan el ADN, proteínas y lípidos. Este daño mitocondrial reduce el ATP y perpetúa la degeneración celular. Los procesos inflamatorios y la acumulación de AGE en proteínas como colágeno y mielina empeoran el daño nervioso, provocando apoptosis y agravando la neuropatía diabética (Viteri et al., 2022).

Alteraciones microvasculares e hipoxia

En la neuropatía diabética (ND), la reducción del flujo sanguíneo en los nervios y la piel genera isquemia e hipoxia, especialmente en neuronas sensoriales. Esto se asocia con el engrosamiento de las paredes vasculares y el estrechamiento de los vasos, lo que permite la acumulación de proteínas plasmáticas en el endoneuro y desencadena inflamación, presión elevada y formación de trombos. La hipoxia persistente daña las membranas celulares y causa un desajuste en los canales de sodio y calcio, provocando hiperexcitabilidad y dolor neuropático. Además, la diabetes limita factores de crecimiento y óxido nítrico, necesarios para la reparación nerviosa y el flujo sanguíneo, lo que empeora la neuropatía (Viteri et al., 2022).

Desmielinización en etapas avanzadas

Aunque la ND no es una enfermedad clásicamente desmielinizante, la hiperglucemia prolongada causa pérdida de células de Schwann, afectando sobre todo el recubrimiento de mielina de los nervios periféricos. A largo plazo, esta pérdida contribuye a la desmielinización, afectando la conducción de señales nerviosas y exacerbando la degeneración neurológica (Takahashi et al., 2020).

Complicaciones macrovasculares

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es considerada mundialmente como la causa principal de morbimortalidad, caracterizándose por una isquemia hacia áreas específicas del miocardio. Además, los pacientes con DM2 tienen un riesgo mucho mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular que los individuos sin esta enfermedad. Ambas condiciones son, en gran medida, prevenibles, pero comparten diversos factores de riesgo que facilitan su aparición (Lavandero et al., 2018).

Por otro lado, un 20-25% de los pacientes que tienen DM2 son diagnosticados de la misma, tras el evento de síndrome coronario agudo. Cabe destacar que los niveles de hemoglobina glicosilada están fuertemente asociados con la mortalidad (Guamán et al., 2021).

Así mismo, investigaciones in vitro, junto con modelos experimentales y estudios en pacientes, han sugerido que la hiperglicemia puede influir en la formación de ateromas (Lavandero et al., 2018).

Mecanismos Moleculares

La cardiopatía isquémica en estos pacientes está relacionada con una aceleración de la aterosclerosis y un incremento del riesgo cardiovascular. A continuación, se detallan los principales mecanismos involucrados, incluyendo la hiperglicemia, la dislipidemia y la inflamación (Morales et al., 2021).

Efectos de la Hiperglicemia

- Factor Transcripcional NF- κ B:

El factor transcripcional NF- κ B tiende a activarse ante estados de hiperglucemia, dicho factor es un regulador crítico de la inflamación. El mismo se activa tanto en macrófagos, músculo liso de la vasculatura y células endoteliales. NF- κ B induce la expresión de varios genes que promueven respuestas pro-inflamatorias, contribuyendo al daño vascular (Morales et al., 2021).

- Estrés Oxidativo:

La auto-oxidación de la glucosa es un proceso que en estados de hiperglicemia provoca la producción excesiva de ROS, mismos que son altamente perjudiciales para las células endoteliales (Morales et al., 2021).

- Monocitos se adhieren al endotelio:

La hiperglicemia favorece dicha adhesión, misma que es mediada por el NF- κ B, que se encarga de aumentar la expresión de ciertas moléculas de adhesión celular. Esta interacción se produce en un contexto de disfunción endotelial (Morales et al., 2021).

- Inflamación y Activación de Monocitos:

Los monocitos expuestos a niveles elevados de glucosa entran en un estado inflamatorio, caracterizado por la excesiva producción de citoquinas como moléculas quimioattractantes e IL-1 β , IL-6. Esta activación también involucra al NF- κ B y a la proteína quinasa C (PKC), que exacerban el estrés oxidativo y fomentan la migración de monocitos al endotelio, donde se transforman en macrófagos (Morales et al., 2021).

Dislipidemia y sus efectos

- Alteraciones Lipídicas:

En pacientes diabéticos la dislipidemia está representada por un incremento del LDL, VLDL y quilomicrones, junto con una disminución del colesterol HDL. Estas alteraciones lipídicas son

críticas para el desarrollo de aterosclerosis. El exceso de VLDL y quilomicrones se observa especialmente en estados de ayuno y postprandiales, contribuyendo al perfil lipídico desfavorable (Morales et al., 2021).

- Efectos Pro-aterogénicos:

Las lipoproteínas con gran cantidad de triglicéridos promueven un estado a favor de la inflamación en las macrófagos y endotelio, contribuyendo a que ocurra la apoptosis de células del endotelio y se acumulen lípidos en el interior de los macrófagos (células espumosas), mismo que favorece a que los monocitos se adhieran al endotelio (Morales et al., 2021).

- Características del LDL en Pacientes Diabéticos:

A pesar de que los niveles de LDL-C pueden no ser significativamente más altos en pacientes diabéticos, la calidad de estas partículas es desfavorable. Generalmente, presentan un tamaño más pequeño y denso, lo que las hace más susceptibles a la oxidación y a la acumulación en la pared vascular. Estas partículas LDL oxidadas son tóxicas para las células endoteliales (Morales et al., 2021).

- Disminución del HDL:

Estos pacientes tienen valores bajos de HDL-C y de apolipoproteína AI, lo que limita la capacidad de las HDL para realizar el transporte reverso de colesterol, crucial para la eliminación de lípidos de las arterias (Morales et al., 2021).

Mecanismos de Inflamación y Aterosclerosis

- Células de la inflamación:

Los linfocitos T y macrófagos son claves en la aterosclerosis. La hiperglicemia y la dislipidemia inducen respuestas inflamatorias en el endotelio. Estas respuestas incluyen secreción de quimioquinas, expresión de moléculas de adhesión y activación de factores de coagulación (Morales et al., 2021).

- Regulación por NF- κ B:

El aumento de la activación de NF- κ B se vincula con mayor riesgo de aterosclerosis y resistencia a la insulina (Morales et al., 2021).

- Estrés del Retículo Endoplásmico:

Este estrés provoca la activación de vías que pueden llevar a la oxidación celular e inflamación, siendo un factor implicado en la patogénesis tanto de la DM2 como del aterosclerosis (Morales et al., 2021).

Miocardopatía diabética

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo importante para desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). En estudios observacionales, alrededor del 25% de los pacientes diabéticos con IC no sabían que la tenían, con un predominio de IC con fracción de eyección preservada (FEVI-C) en el 75% de los casos, en comparación con la fracción de eyección reducida (FEVI-R) en el 25%. El riesgo de IC aumenta de dos a cinco veces en personas diabéticas, especialmente cuando los niveles de HbA1c superan el 5.5%. Las principales causas de IC en pacientes con diabetes incluyen la enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, hipertensión, y los efectos directos de la insulino-resistencia y la hiperglucemia en el miocardio. La enfermedad coronaria en diabéticos es más rápida, severa, y a menudo asintomática, lo que eleva el riesgo de infarto e isquemia. Aunque la miocardopatía diabética aún no se confirma concluyentemente, se sospecha que la IC en estos pacientes puede deberse a mecanismos fisiopatológicos independientes de la enfermedad coronaria o hipertensión (Guamán et al., 2021).

Mecanismos moleculares

La miocardopatía diabética es una condición compleja que involucra múltiples alteraciones en el corazón, principalmente influenciadas por la diabetes mellitus. A continuación, se detallan los mecanismos moleculares que contribuyen a esta enfermedad (Saldarriaga et al., 2020).

- Productos avanzados de la glicosilación (PAG)

Los PAG son compuestos formados por la glicosilación de proteínas o lípidos debido a niveles elevados de glucosa en la sangre. En pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, estos productos se han identificado en biopsias del miocardio. Los PAG tienen un papel crucial al inducir fibrosis en el tejido cardíaco. Esto ocurre porque inhiben la degradación del colágeno en la matriz extracelular, lo que lleva a un aumento en la acumulación de tejido fibroso. Además, fomentan el estrés oxidativo y activan el factor nuclear κ B, un regulador que provoca la expresión de proteínas contractiles, afectando también la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Estas

alteraciones son responsables de la disfunción diastólica y sistólica observada en estos pacientes (Saldarriaga et al., 2020).

- Fibrosis

La fibrosis en el miocardio diabético se manifiesta de dos maneras: perivasculare e intermiofibrilar. Estudios han demostrado que, tanto en humanos como en modelos animales diabéticos, hay un aumento en la producción de colágeno. Este fenómeno se debe, en parte, a una disminución en la actividad de las metaloproteinasas de matriz, que son enzimas responsables de la degradación del colágeno. Como resultado, la acumulación de tejido fibroso compromete la función del corazón, contribuyendo a la progresión de la enfermedad (Saldarriaga et al., 2020).

- Inflamación

La diabetes se caracteriza por un estado proinflamatorio. En este contexto, se ha observado un aumento en las moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1, lo que facilita la infiltración de células inflamatorias en el miocardio. También se elevan los niveles de citoquinas proinflamatorias en la circulación, incluyendo interleuquinas 1, 6 y 8, así como factores de crecimiento como el factor de crecimiento tumoral α y el factor transformador de crecimiento β . Esta inflamación crónica no solo perpetúa el daño al tejido cardíaco, sino que también interfiere con la función normal del corazón (Saldarriaga et al., 2020).

- Apoptosis

La apoptosis, o muerte celular programada, es otro mecanismo clave en la miocardiopatía diabética. Se ha documentado un incremento en la muerte de miocitos tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2. Este fenómeno se relaciona con el aumento de especies reactivas de oxígeno y citoquinas inflamatorias, que pueden inducir tanto apoptosis como necrosis. La pérdida de células musculares cardíacas agrava la disfunción cardíaca y contribuye a la progresión de la enfermedad (Saldarriaga et al., 2020).

- Acumulación de lípidos

La acumulación de lípidos en el tejido miocárdico también juega un papel significativo en la miocardiopatía diabética. Investigaciones han revelado que los pacientes diabéticos tienen niveles más altos de triglicéridos y colesterol en el corazón. Esta acumulación, especialmente frecuente en pacientes obesos, induce un estado de lipotoxicidad que puede resultar en la muerte celular y agravar la disfunción cardíaca (Saldarriaga et al., 2020).

- Alteraciones metabólicas

El metabolismo energético de las células del miocardio se ve alterado en pacientes con diabetes. Normalmente, el corazón utiliza la glucosa como su principal fuente de energía; sin embargo, en la diabetes, se observa un aumento en el uso de ácidos grasos y una disminución en la oxidación de glucosa. Este cambio provoca un mayor consumo de oxígeno y reduce la eficiencia cardíaca, lo que resulta en un desacoplamiento mitocondrial que lleva a una disminución en la producción de energía y al estrés oxidativo, afectando negativamente la función del músculo cardíaco (Saldarriaga et al., 2020).

Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular es una de las afecciones de los grandes vasos más complicadas de la diabetes de tipo II, y afecta significativamente a la salud y la calidad de vida de los pacientes. La diabetes es un predisponente importante debido a su impacto en los vasos sanguíneos, que puede dar lugar a eventos como el ictus y el accidente isquémico transitorio (AIT). Los estudios epidemiológicos confirman que pacientes con diabetes tipo 2 obtienen un riesgo entre dos y cuatro veces mayor a progresar a una complicación vascular mayor que la población no diabética (Carolina et al., 2020).

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen una de las causas más frecuentes de la enfermedad y muerte a nivel mundial, especialmente entre las personas mayores de 40 años, siendo una fuente importante de discapacidad neurológica. En las últimas décadas su incidencia y prevalencia han aumentado. Entre los tipos de ECV, el ictus es una complicación frecuente a largo plazo en pacientes diabéticos, afectando tanto a pacientes diabéticos tipo 1 como tipo 2 (Isea et al., 2012).

Se pueden presentar dos tipos de ECV, el ictus isquémico o el hemorrágico. El infarto cerebral isquémico, refleja alrededor del 80% de los casos, se produce cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una región cerebral, lo que priva al tejido de oxígeno y nutrientes suficientes, lo que provoca la muerte celular en cuestión de minutos. Por otro lado, el infarto cerebral isquémico, que constituye el 20% de los ACV, es el resultado de una fisura de la arteria cerebral, provocando derrame cerebral y priva a ciertas partes del cerebro de la glucosa y el oxígeno necesarios para su funcionamiento (Moniche et al., 2021).

Varios estudios poblacionales, como el Estudio Framingham, y otros, como un estudio prospectivo realizado en Finlandia, han confirmado la estrecha relación existente entre la diabetes y el ictus. Este último estudio identificó la diabetes como un importante indicador de riesgo de ictus, con un riesgo comparado de 3,4 en los hombres y de 4,9 en las mujeres. Además, el estudio Baltimore-Washington descubrió que los diabéticos menores de 44 años tenían un riesgo 23 veces mayor de sufrir un ictus, especialmente isquémico. Además, la diabetes no sólo aumenta el riesgo de ictus, sino que también incrementa la mortalidad por ictus, duplica la tasa de ictus recurrentes y triplica la tasa de demencia tras un ictus. La diabetes también puede provocar microateromas en vasos sanguíneos pequeños como las arterias lenticulares, lo que da lugar a ictus lacunares que requieren una evaluación clínica y por imagen especial (Isea et al., 2012).

La fisiopatología de la diabetes mellitus en relación con la enfermedad cerebrovascular implica una secuencia de mecanismos complejos que eleva significativamente el riesgo de eventos vasculares y, en particular, de ictus. En la diabetes de tipo 1, el control de niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia) favorece un proceso inflamatorio crónico que, además de activar las plaquetas, contribuye a la trombosis y las lesiones vasculares. En la diabetes de tipo 2, además de la hiperglucemia crónica, la resistencia periférica a la insulina y la alta concentración de insulina en sangre provocan una reducción de la producción de óxido nítrico, una molécula necesaria para dilatar los vasos sanguíneos. Este déficit de vasodilatación puede contribuir a la hipertensión arterial y la hipercoagulabilidad, factores que favorecen la formación de aterosclerosis y lesiones endoteliales (Carolina et al., 2020).

Un aspecto importante en los pacientes con diabetes e ictus es la menor respuesta a la terapia de recanalización utilizada para restablecer el flujo sanguíneo tras un ictus isquémico, debido a los efectos de niveles elevados de la glucosa en el sistema vascular. Además, existe una asociación documentada entre la diabetes y el desarrollo de fibrilación auricular (FA), una arritmia cardíaca que crece significativamente el riesgo de infarto cerebral isquémico y es responsable de uno de cada cuatro ictus isquémicos. La probabilidad de desarrollar fibrilación auricular aumenta con la duración de la enfermedad, alcanzando el 64% en los pacientes diagnosticados hace más de 10 años, frente al 7% en los que la desarrollaron hace menos de 5 años (Moniche et al., 2021).

La diabetes afecta a tres mecanismos fisiopatológicos principales que conducen al ictus: la aterosclerosis de las grandes arterias, la enfermedad de las arterias cerebrales finas y la embolia cardíaca. De hecho, la diabetes 2 aumenta el riesgo de ictus entre 1,5 y 4 veces en comparación

con los no diabéticos, y es predisponente independiente. Para prevenir estas causas macrovasculares y mejorar los resultados en los pacientes con diabetes, se recomienda intervenir sobre los factores de riesgo modificables modificando la forma de vida y aplicando un tratamiento farmacológico adecuado. Los estudios han demostrado que el manejo de factores como la tensión arterial, los lípidos, los niveles de glucosa (HbA1c), la albuminuria y el tabaquismo reduce significativamente el riesgo de ictus en esta población (Isea et al., 2012).

Formas mixtas

Pie diabético

La neuropatía diabética en los pies es una de las complicaciones a largo plazo más severas de la diabetes mellitus (DM) la cual representa una gran fuente de sufrimiento físico y emocional para el enfermo. Siente un peso importante para la familia, el personal médico, las instituciones de atención sanitaria. Se define por la evolución del daño tisular profundo en las extremidades inferiores causado por trastornos neurológicos y arteriopatía periférica, que afecta el flujo sanguíneo y la sensibilidad en los pies de personas con diabetes (Rodríguez et al., 2019).

Las úlceras de pie se manifiestan en alrededor del 2% de los casos por año en los diabéticos y son la causa principal de amputaciones no traumáticas en los países desarrollados. De hecho, el 85% de las amputaciones en diabéticos están precedidas por úlceras y aproximadamente el 1% de los pacientes diabéticos sufrirán una amputación en algún momento de sus vidas. Estas cifras reflejan el impacto de esta complicación, ya que un tercio de los costes asociados a la diabetes están relacionados con daños en los pies (Arias et al., 2023).

La fisiopatología del pie diabético se basa en la interacción de varios factores, siendo el principal la tríada de neuropatía, traumatismo repetitivo e infección secundaria, así como la enfermedad arterial oclusiva (EAO). La neuropatía periférica, frecuente en pacientes diabéticos, produce atrofia muscular dando lugar a deformidades, como dedos en martillo, y zonas de presión elevada en la parte inferior del pie. Estas deformidades, predisponen a la formación de úlceras, ya que el paciente no percibe pequeños traumatismos o presiones repetitivas al caminar (Arana et al., 2019).

El uso de calzado inadecuado y el descuido del cuidado de la piel aumentan el riesgo, ya que cualquier lesión cutánea puede evolucionar rápidamente a úlcera, favoreciendo la entrada de infecciones. La enfermedad arterial periférica (EAO) dificulta la cicatrización de la úlcera y empeora el pronóstico, sobre todo en casos de infección. Suele originarse a partir de una lesión

cutánea y se propaga con facilidad debido a la anatomía del pie, afectando a músculos, tendones y articulaciones. Además, los diabéticos tienen una función inmunitaria deteriorada, lo que favorece la aparición de infecciones graves, en casos avanzados, aumenta significativamente el riesgo de amputación (Soutelo et al., 2024)

La falta de sensibilidad, las deformidades de los pies, el uso inadecuado del calzado y la AF son factores desencadenantes que, actuando en conjunto, dan lugar a la aparición y desarrollo de las úlceras del pie diabético (Rodríguez et al., 2019).

Conclusión

En síntesis, la diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento metabólico complejo que se caracteriza por la resistencia a la insulina y un deterioro progresivo en la función de las células β pancreáticas. Estos mecanismos conducen al ascenso crónico de la glucemia, desencadenando procesos de inflamación crónica, estrés oxidativo y acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs). Juntos, estos factores dañan los vasos sanguíneos y tejidos, afectando a diversos sistemas del cuerpo y creando un ambiente propicio para el desarrollo de múltiples complicaciones.

Las complicaciones a largo plazo de este padecimiento abarcan tanto alteraciones microvasculares como macrovasculares y mixtas. Entre las microvasculares se encuentran la retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética; las macrovasculares incluyen la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular; y las complicaciones mixtas se presentan principalmente en el pie diabético. Estas complicaciones afectan el estilo de vida de los pacientes, aumentando la morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad.

Por lo tanto, estas complicaciones derivan de mecanismos fisiopatológicos específicos que son activados por la hiperglucemia crónica. Las complicaciones microvasculares, resultan de un daño directo en los vasos pequeños. La retinopatía, por ejemplo, involucra la lesión endotelial y el aumento de la permeabilidad capilar en la retina, lo que lleva a microaneurismas y crecimiento anormal de vasos sanguíneos; en la nefropatía, la hiperglucemia daña los glomérulos renales, promoviendo el engrosamiento de la membrana basal y reduciendo la capacidad de filtración; y en la neuropatía, el exceso de glucosa y la acumulación de sorbitol deterioran las fibras nerviosas, afectando tanto la sensibilidad como la función motora. Las complicaciones macrovasculares, surgen principalmente por una aterosclerosis acelerada, agravada por la inflamación crónica y los productos de glicación avanzada (AGEs), que dañan arterias coronarias y cerebrales, aumentando

el riesgo de infartos y accidentes cerebrovasculares. Finalmente, el pie diabético representa una complicación mixta en la que el daño vascular y la neuropatía disminuyen la sensibilidad y el flujo sanguíneo en los pies, predisponiendo a úlceras, infecciones y amputaciones. Estos mecanismos reflejan cómo la hiperglucemia y la inflamación prolongadas en la diabetes tipo 2 causan un deterioro sistémico y multifactorial, afectando distintos órganos y tejidos de manera específica.

Referencias

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: [10.1016/j.ophtha.2021.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027). Epub 2021 May 1. PMID: 33940045. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Dec 7;12(12):2032-2045. doi: [10.2215/CJN.11491116](https://doi.org/10.2215/CJN.11491116). Epub 2020 May 18. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>
4. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2020 Jan;40(1):136-154. doi: [10.2337/dc16-2042](https://doi.org/10.2337/dc16-2042). PMID: 27999003; PMCID: PMC6977405. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
5. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations.

- Circulation. 2021 Jun 14;133(24):2459-502.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022194>
6. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020 Jan;63(1):3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9. Epub 2020 Aug 16. PMID: 31420699; PMCID: PMC6890615. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
 7. Mendanha, D. B. de A., Abrahão, M. M., Vilar, M. M. C., & Nassaralla Junior, J. J. (2019). Risk factors and incidence of diabetic retinopathy. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 75(6), 443–446. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20160089>
 8. Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genética de la diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes. *Reseñas de la naturaleza. Nefrología*, 16(7), 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
 9. Kolarić, V., Svirčević, V., Bijuk, R., & Zupančić, V. (2022). COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES Y CALIDAD DE VIDA. *Acta clinica Croatica*, 61(3), 520–527. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.03.18>
 10. Pérez-Morales, R. E., del Pino, M. D., Valdivielso, J. M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2019). Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*, 143(1), 12–16. <https://doi.org/10.1159/000493278>
 11. Ceriello A, Praticchizzo F. Variabilidad de los factores de riesgo y complicaciones de la diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 7 de mayo de 2021; 20(1):101. doi: 10.1186/s12933-021-01289-4. PMID: 33962641; PMCID: PMC8106175.
 12. Correa-Rotter R, Rosas-Guzmán J, Méndez-Durán A, Sebastián-Díaz MA, Díaz-Avendaño ODC, Mehta-Pravin R, et al. . *Gac Med Mex*. 2022;158(72)
 13. Kumar Tripathi, B., & Srivastava, A. K. (2020). Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/452216>
 14. Aliseda, D., Berástegui, L., & Aliseda Pérez De Madrid, D. (2008). Retinopatía diabética. In *An. Sist. Sanit. Navar* (Vol. 31).
 15. Takahashi, O., Sakakibara, R., Tateno, F., & Aiba, Y. (2020). Neuropatía diabética: revisión del patrón de distribución. *Informes de casos en neurología*, 12(2), 160–164.

16. Saldarriaga-Giraldo, C., Navas, V., & Morales, C. (2020). De la diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Revista colombiana de cardiología*, 27, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.006>
17. Lavandero, S., Aleman, L., Ramírez-Sagredo, A., & Ortiz-Quintero, J. (2018). Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. In *Revista Chilena de Cardiología* (Vol. 37).
18. Jerez, C., Medina, Y., & Ortiz, A. (2022). Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2. 38, 20.
19. Morales Carrasco, Á., Arias de la Vega, G., Pilataxi Carmilema, N., Carrasco Guananga, L., Quinteros Romero, C., José Sigüencia Guerra, M., Lissett Tarira Cerezo, K., & Valverde Acurio, J. (2021). Cardiopatía diabética: una amenaza silente Diabetic cardiopathy: A silent threat. 13(1). <https://doi.org/10.5281/zenodo.6049757>
20. Jiménez-Castillo, G. A., Martínez-Bravo, L. E., & Anaya-Escamilla, A. (2023). Diabetic Neuropathy: A narrative review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. In *Acta Medica Peruana* (Vol. 40, Issue 3, pp. 259–267). Colegio Medico del Peru. <https://doi.org/10.35663/amp.2023.403.2731>
21. Hernández, S., Fernanda, L., Montes, B., Patricia, L., Condes, T., Eduardo, V., Ramos, C., & Alberto, C. (2020). Neuropatía diabética: fisiopatología, etiología y diagnóstico Diabetic neuropathy: pathophysiology, etiology, and diagnosis ARTÍCULO ORIGINAL. *Revista de Medicina e Investigación UAEMéx*, 8(1), 8–16.
22. Viteri Peñafiel, D. N., & Nolivos, A. A. (2022). Neuropatía Diabética. Una Revisión Bibliográfica. *Revista E*, 4(13), 92–101. <https://doi.org/10.53734/mj.vol4.id253>
23. Moniche, F., & Cabezas, J. (2021). Diabetes y enfermedad cerebrovascular.
24. Soutelo, J., Fritz, M., & Borghi, M. (2024). EVOLUCIÓN DE PACIENTES INTERNADOS CON DIABETES Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVA. 84.
25. Santos-Lasaosa S, López del Val LJ, Iñíguez-Martínez C, Ortells-Ramón ML , Escalza-Cortina I, Navas-Vinagre I. Diabetes mellitus e ictus. *Rev Neurol* 2000;31 (01):14-16
26. Isea, J., Viloría, J., Ponte, C., & Gómez, J. (2012). COMPLICACIONES MACROVASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS: CARDÍACAS, VÁSCULOCEREBRALES Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA. *Revista*

- Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 10.
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540232013>
27. Carolina, V., Guambo, G., Francisco, J., & Buenaño, R. (2020). Caracterización de pacientes diabéticos con Accidente Cerebrovascular. Hospital Provincial General Docente Riobamba, 2019 - 2020.
 28. Arias-Rodríguez, Fabián Darío, Jiménez-Valdiviezo, Milton Andrés, del Cisne-Ríos-Criollo, Katherine, Murillo-Araujo, Gabriela Patricia, Toapanta-Allauca, David Santiago, Rubio-Laverde, Katherin Andrea, Barreno-Yandún, Yadira Paola, Moposita-Alvarado, Melany Madelayne, & Trejo-Pincay, Mildred Belén. (2023). Pie diabético. Actualización en diagnóstico y tratamiento. Revisión bibliográfica. *Angiología*, 75(4), 242-258. Epub 27 de noviembre de
 29. Arana-Conejo, V., & Domingo Méndez-F, J. (2019). Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético (Vol. 139, Issue 3).
 30. Rodríguez Poncelas, Antonio., & Franch Nadal, Josep. (2019). Enfermedad renal diabética crónica. Ediciones Mayo.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).