

FG 12. FP SISTEMA ENDOCRINO. DIABETES MELLITUS (DM)

I. CONCEPTO

II. CLASIFICACIÓN

A. ESQUEMA CLASIFICACIÓN

- **DIABETES MELLITUS TIPO 1 ó DM1**
 - . **autoinmune o DM1A (en la mayoría) o**
 - . **idiopática (DM1B)**
- **DIABETES MELLITUS TIPO 2 ó DM2**
- **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**
- **DIABETES SECUNDARIAS**

B. DIABETES MELLITUS TIPO 1

- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **ETIOPATOGENIA**
 - **FISIOPATOLOGÍA: REACCIÓN AUTOINMUNE**

C. DIABETES MELLITUS TIPO 2

- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **ETIOPATOGENIA**
 - **SECUENCIA FISIOPATOLÓGICA**
- **ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO**

D. DIABETES GESTACIONAL

III. ESQUEMA FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LA DM

IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DM

A. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

B. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DM1

C. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DM2

V. DIAGNÓSTICO

A. DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO

B. DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE DM

VI. COMPLICACIONES DE LA DM

A. COMPLICACIONES CRÓNICAS

1. COMPLICACIONES VASCULARES

1.1 MICROANGIOPÁTICAS

1.2 MACROANGIOPÁTICAS

2. COMPLICACIONES NO VASCULARES Ó ASOCIADAS

B. COMPLICACIONES AGUDAS

1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA

2. DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR

3. HIPOGLUCEMIA

DIABETES MELLITUS

Etimología: Proviene del latín **diabētes**, y éste del griego διαβήτης (diabētes) que significa ‘correr a través’. Hace referencia al "paso rápido" del agua, debido a la sed y orina frecuentes. Su denominación latina: **mellitus** es debida a que la orina de las personas afectadas puede presentar glucosa y por tanto, tener olor y sabor dulce como la miel.

I. CONCEPTO

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por una **hiperglucemia crónica o niveles persistentemente elevados de glucosa en sangre** resultante de un déficit en la secreción y/o acción de la insulina, que afecta además al metabolismo del resto de los hidratos de carbono, de lípidos y de proteínas y que, a largo plazo, ocasiona daños en diversos órganos.

La importancia de este problema deriva de su **frecuencia*** y de sus **complicaciones** crónicas, micro y macrovasculares, constituyendo una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados, aparte de afectar a la calidad de vida de las personas afectadas.

La DM es un trastorno caracterizado en sus formas plenamente desarrolladas por **dos tipos de manifestaciones:**

- **Un síndrome metabólico** consistente en **hiperglucemia**, con **glucosuria**, **polifagia**, **polidipsia** y **poliuria**.
- **Síndrome vascular** que adopta la forma de **aterosclerosis ó microangiopatía** y que afecta a **todos los órganos**, especialmente a corazón, circulación cerebral y periférica con retinopatía, nefropatía y polineuropatía

* Más de 380 millones de personas tienen diabetes. En 2035 el número aumentará hasta 590 millones. La DM es la **causa principal de ceguera** en el mundo desarrollado. Es la **causa principal de insuficiencia renal terminal**. Ocasiona 5 millones de muertes al año: cada 6 segundos muere una persona debido a la DM.

II. CLASIFICACIÓN

A. ESQUEMA DE CLASIFICACIÓN Podemos clasificar la DM en:

- **DIABETES MELLITUS TIPO 1 ó DM1** (antes denominada insulino dependiente ó DMID): **defecto en la secreción de insulina por destrucción de las células beta pancreáticas**. Esta destrucción puede ser
 - . **autoinmune o DM1A (en la mayoría) o**
 - . **idiopática (DM1B)**
- **DIABETES MELLITUS TIPO 2 ó DM2** (antes no-insulino dependiente DMNID o diabetes del adulto): **defecto en la acción de la insulina debido a una resistencia periférica a la insulina que consiste en que las células no son sensibles a la presencia de insulina porque sus receptores para la Insulina no funcionan adecuadamente**, asociado a una **deficiencia relativa de la secreción de insulina** (insuficiente para compensar la resistencia a la insulina) y que puede evolucionar a déficit absoluto de insulina.
- **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**: aquella que **se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo** independientemente de si remite o no tras el parto.

- **DIABETES SECUNDARIAS:** desarrolladas en el contexto ó secundariamente a otras enfermedades ó trastornos ó formas de diabetes en las que el defecto se puede identificar específicamente:
 - a. **Defectos genéticos de la células β** (condicionan una secreción deficiente de insulina): Se agrupan bajo el nombre de diabetes monogénicas. Es el caso de la **Diabetes mellitus tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)** Constituye el 2-5% de todos los casos de diabetes. Están causadas por mutaciones de un solo gen que se expresa en la célula β pancreática y está involucrado en el proceso de síntesis y/o secreción de insulina.. Existen al menos **seis subtipos** distintos, cada uno ocasionado por mutación de un gen distinto:
 - MODY 1: mutación en factor nuclear hepático 4 α (HNF-4 α).
 - MODY 2: mutación en glucokinasa.
 - etc...

Los tipos **2 y 3** son los más frecuentes.
 MODY= Maturity Onset Diabetes of the Young ó diabetes de la edad madura que se presenta en el joven. **Características comunes: Comienzo precoz (antes de 25 años) Hiperglucemia leve y asintomática al diagnóstico. Ausencia de obesidad y otras anomalías relacionadas con la resistencia a la insulina y sin los auto-anticuerpos que caracterizan a la diabetes tipo 1.**
 Son de **herencia Autosómica dominante** por lo que tiene que haber antecedentes familiares en varias generaciones.
 Cuando se sospeche una diabetes MODY hay que realizar una serie de **tests genéticos**, que no se realizan en cualquier laboratorio sino que tienen que llevarse a cabo en laboratorios de referencia. Es importante diferenciar de las diabetes tipo 1 y 2 y también diferenciar entre los diferentes subtipos de MODY, ya que va a condicionar el tratamiento y el riesgo de complicaciones. Así mismo, también es importante porque, dada la gran carga familiar que caracteriza a los MODY, un diagnóstico adecuado permite un estudio precoz de otros miembros de la familia. Se suelen realizar estas pruebas cuando el índice de **sospecha** es alto por presentar una serie de las **características antes mencionadas.**
 - b. **Defectos genéticos en la acción de la insulina:** como mutaciones del receptor de la insulina.
 - c. **Enfermedades pancreáticas:** pancreatitis crónica, pancreatectomía, fibrosis quística, hemocromatosis.
 - d. **Endocrinopatías:** Cushing, acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo.
 - e. **Tóxicos o fármacos:** glucocorticoides, inmunosupresores, interferón, etc.
 - f. **Infecciones:** rubeola congénita, CMV.
 - g. **Formas raras de diabetes autoinmune:** Ac anti-receptor de insulina
 - h. **Síndromes genéticos asociados con diabetes:** Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Porfiria etc.

B. DIABETES MELLITUS TIPO 1

• EPIDEMIOLOGÍA

La DM1 constituye el 10% de todos los casos de DM. Afecta fundamentalmente a niños y adolescentes (pico de incidencia entre 13-15 años) pero puede presentarse a cualquier edad.

Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia. Su incidencia está en aumento.

- **ETIOPATOGENIA**

No se conoce exactamente la etiopatogenia pero se sabe que para que se presente se necesitan **dos factores etiopatogénicos**: una **predisposición genética** y una serie de **factores ambientales**. Cuando estos factores ambientales inciden sobre un sujeto susceptible genéticamente se pone en marcha la patogenia ó mecanismo consistente en un **proceso autoinmune** que provoca la destrucción de las células β pancreáticas.

Factores etiopatogénicos

Factores genéticos. Determinantes de la susceptibilidad genética:

- **Genes del complejo HLA.** Estos genes están localizados en el cromosoma 6. Los que **se relacionan con la diabetes son los genes HLA2-DQ**, es el locus más relacionado con la susceptibilidad a la diabetes . Hay **alelos de riesgo** que incrementan la susceptibilidad (son: DQB1*0201 y el DQB1*0302. El 90% de los DM1 tienen al menos uno de los dos alelos. El 30% de los DM1 tienen los dos alelos, estos son los casos de máxima susceptibilidad genética)

Por otro lado hay **alelos protectores** que disminuyen la susceptibilidad.

- **Genes no pertenecientes al complejo HLA:** es el caso de polimorfismos en el promotor del gen de la insulina; gen causante del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (15% desarrollan DM1) etc...

Factores ambientales La implicación de factores ambientales es sugerida por un aumento progresivo de la incidencia de DM1. Los factores ambientales implicados son: infecciones virales, factores dietéticos y toxinas químicas:

- **Infecciones virales:** Los virus más implicados son los **enterovirus**. Los posibles mecanismos por los que se produce el daño a la células β son:
 - a. Efecto directo del virus sobre las células β .
 - b. Más probable: desencadenamiento de un proceso **autoinmune** contra las células β a través de mimetismo molecular o por otros mecanismos.
- **Toxinas químicas:** ej. la ingesta de nitratos y nitritos
- **Factores dietéticos:** Leche de vaca, mayor incidencia de DM1 en lactantes alimentados con leche de vaca vs leche materna, no confirmado con otros estudios; Cereales con gluten.

○ **FISIOPATOLOGÍA: REACCIÓN AUTOINMUNE**

Cuando en un individuo genéticamente susceptible inciden unos factores ambientales determinados se pone en marcha un **proceso de autoinmunidad contra las células β pancreáticas** que sólo es conocido parcialmente. Se puede decir que las células presentadoras de antígenos le presentan los antígenos de las células β a los linfocitos CD4, haciendo que éstos segreguen IL2 e IFN- γ . Estas moléculas atraen a macrófagos y a linfocitos T CD8 citotóxicos que, finalmente, provocarán la muerte de la célula β pancreática. La activación de la respuesta inmune conlleva dos fenómenos:

- **Insulitis:** infiltración de los islotes pancreáticos por linfocitos y macrófagos. Esto no lo vemos en la práctica.
- **Aparición en el suero de anticuerpos frente a antígenos pancreáticos.** Sirven como **marcadores** de la existencia de **autoinmunidad contra las células β** . La presencia de dos o más de los siguiente tiene valor predictivo para el desarrollo de DM1: **Ac anti-insulina:** presentes al diagnóstico en el 50% de los casos ; **Ac anti-GAD** (descarboxilasa del ácido glutámico): son los más frecuentes, **Ac anti-IA2** (tirosin-fosfatasa) Son indicadores de progresión rápida hacia la enfermedad.

La DM no comienza cuando lo diagnosticamos sino mucho antes. Digamos que comienza en el momento de la concepción cuando se forma un cigoto con genes que le hacen susceptible. La respuesta autoinmune irá destruyendo las células β y cuando esta

masa de células β se haya reducido por debajo del 90% es cuando se produce la clínica de la DM.

C. DIABETES MELLITUS TIPO 2

- **EPIDEMIOLOGÍA** Constituye el 90% de todos los casos de DM.

Afecta fundamentalmente a **adultos** de ambos sexos. Cada vez es más frecuente en **niños y adolescentes**.

Su incidencia está sufriendo un **dramático aumento** en países desarrollados y en vía de desarrollo, se está convirtiendo en un importante problema de salud pública.

Tiene una prevalencia aproximada del 6% en mayores de 30 años.

Aproximadamente el **50%** de los casos **no están diagnosticados**.

- **ETIOPATOGENIA**

No se conoce exactamente qué la causa. Hay **dos factores etiopatogénicos** implicados, **susceptibilidad genética y factores ambientales**.

La combinación de ambos va a provocar **dos defectos fisiopatológicos: resistencia a la insulina y defecto en la secreción de insulina**.

Factores etiopatogénicos

Susceptibilidad genética

En la DM2 hay un fuerte componente genético, mucho más importante que en la DM1. En la inmensa mayoría de los casos la herencia es **poligénica**. **No existe relación con el sistema HLA**.

Factores ambientales

- **Obesidad:** estrecha correlación entre la prevalencia de **obesidad** y la DM2. El riesgo de DM2 es mayor cuanto mayor es el grado de obesidad.
- **Actividad física:** el **sedentarismo** incrementa el riesgo de DM2.
- **Ambiente intrauterino:** la **malnutrición intrauterina** induce adaptaciones metabólicas y celulares que predisponen a la resistencia insulínica. El **bajo peso al nacimiento** se asocia con riesgo de DM2.

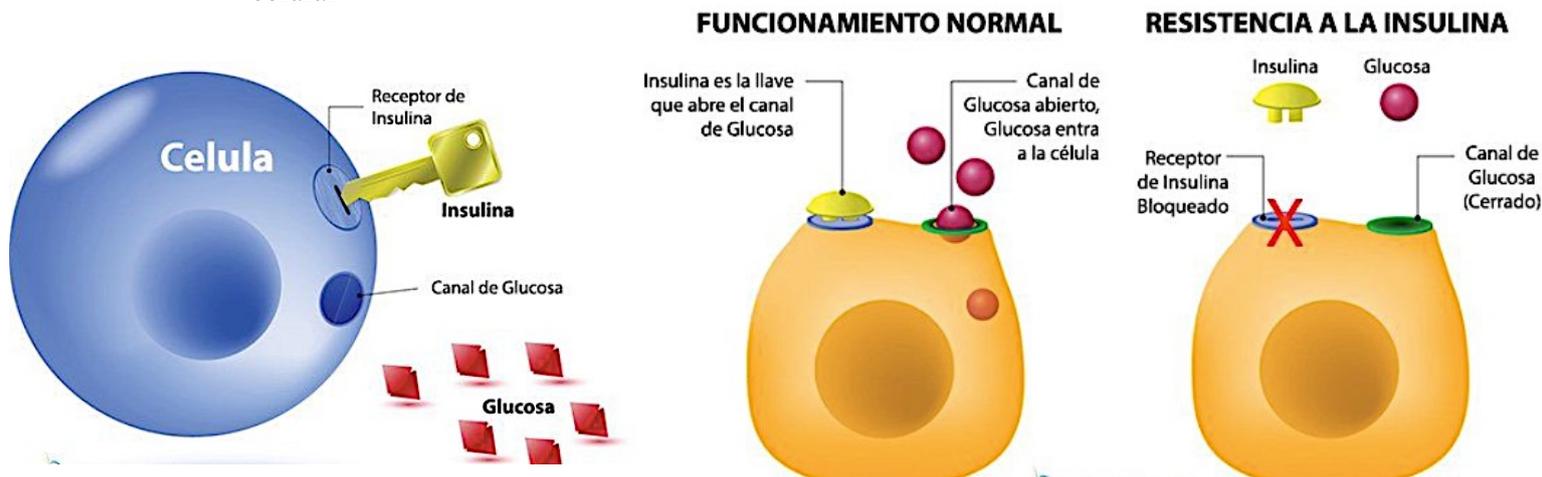
Defectos fisiopatológicos por la combinación de factores genéticos y factores ambientales se originan dos defectos fisiopatológicos, que siempre coexisten:

- **Resistencia a la insulina:** Defecto en la acción de la insulina sobre sus receptores
- **Defecto en la secreción de insulina:** Defecto en la célula β con secreción de insulina insuficiente para compensar la resistencia a la insulina.

En ausencia de uno de los defectos no se desarrolla DM tipo 2.

○ **SECUENCIA FISIOPATOLÓGICA**

- **A) La Resistencia a la insulina** suele ser el defecto que se manifiesta en primer lugar. Consiste en que **las células no son sensibles a la presencia de insulina porque sus receptores para la Insulina no funcionan adecuadamente** y no abren los canales de glucosa celulares que normalmente dejan pasar a la glucosa al interior celular

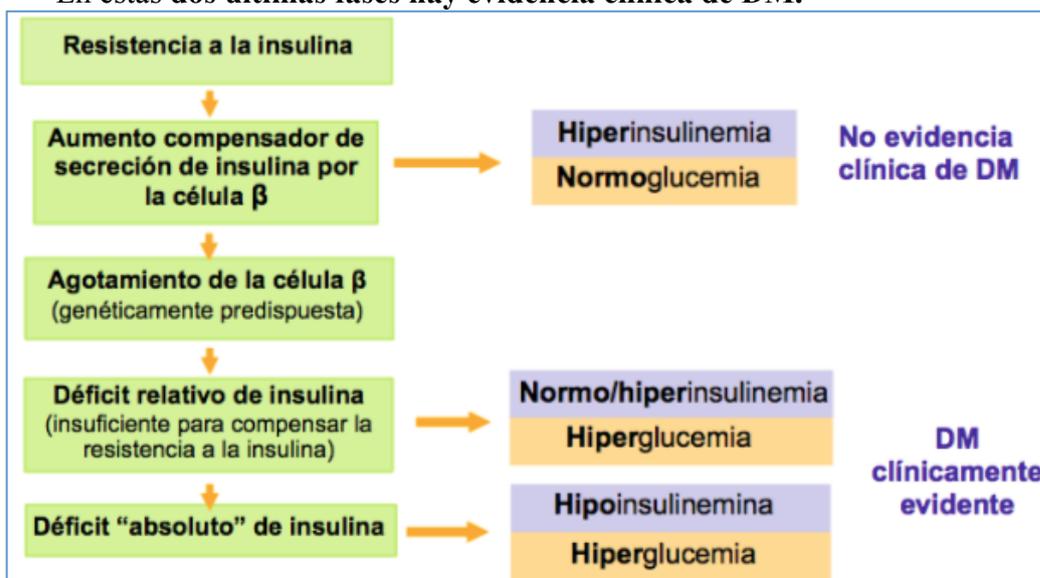


Los factores causales implicados en la Resistencia son:

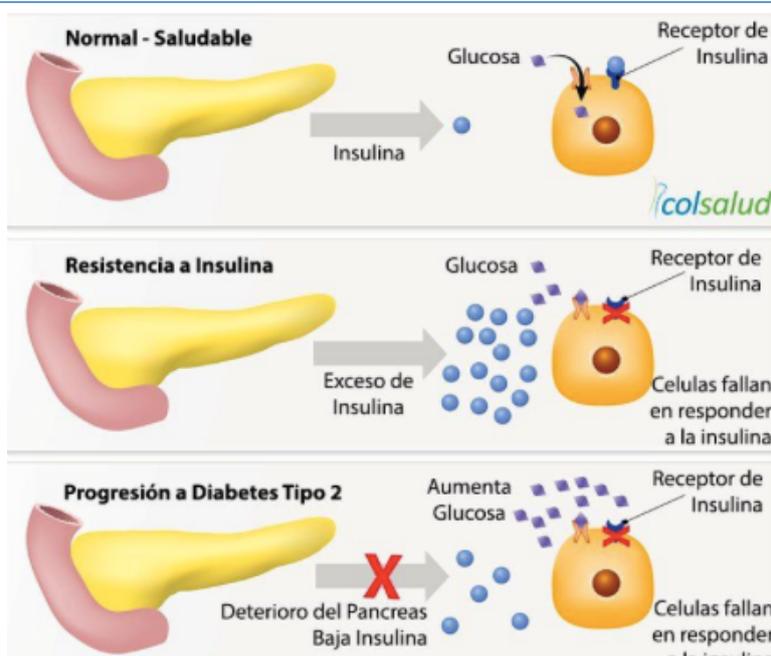
- **Obesidad**: el exceso del tejido adiposo (visceral) se acompaña de un aumento de la liberación de ácidos grasos libres, que **interfieren con la acción de la insulina**; también con un **disbalance en la secreción de adipocinas**: se produce un aumento de aquellas que interfieren con la acción de la insulina, como TNF, Resistina; y disminuyen aquellas que favorecen la acción de la insulina, como la adiponectina.

- **Susceptibilidad genética**: la resistencia a la insulina está presente en familiares de diabéticos.

- **B) aumento compensador de la secreción de insulina** La resistencia a la insulina hace que se produzca un **aumento compensador de la secreción de insulina** por las células β . En este momento tendremos hiperinsulinemia y normoglucemia. No hay evidencia clínica de DM
- **C) déficit relativo de insulina** Con el tiempo, si esta situación continúa, esa célula β , que tiene un defecto genético, se va agotando y provoca un **déficit relativo de insulina**, insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. Esto provoca normo o hiperinsulinemia e **hiperglucemia**.
- **D) déficit absoluto de insulina** Si la situación sigue, finalmente se produce un **déficit absoluto de insulina** que provoca hipoinsulinemia e **hiperglucemia**. En estas **dos últimas fases hay evidencia clínica de DM**.



Secuencia fisiopatológica de DM tipo 2



Evolución DM tipo 2

• ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

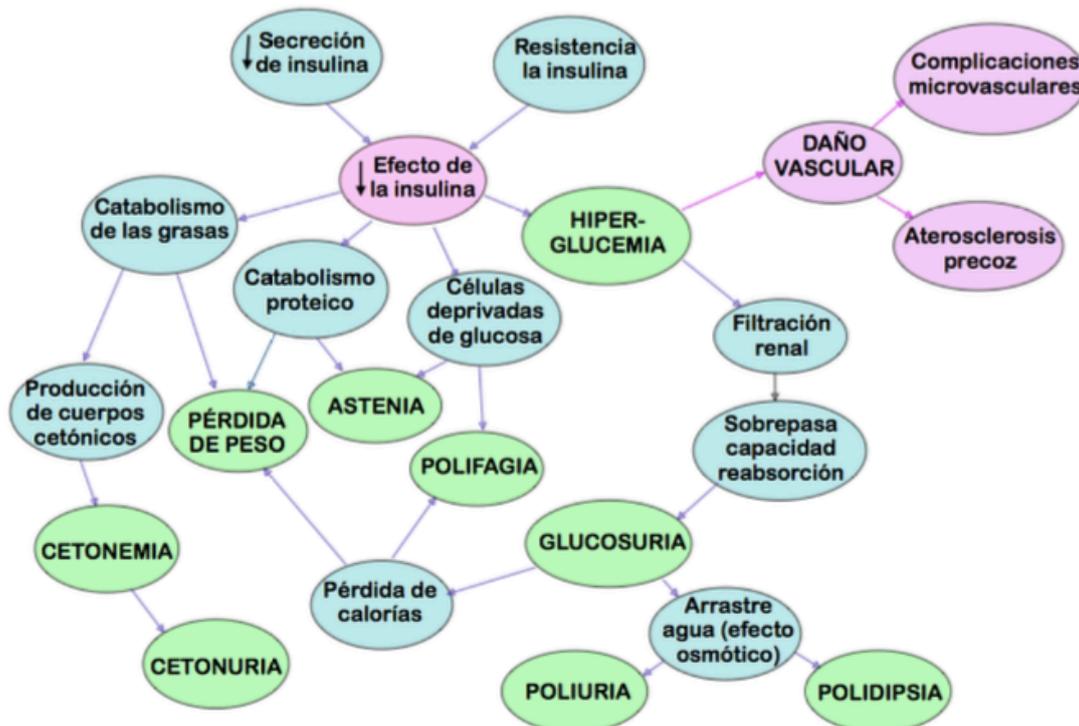
La DM2 viene acompañada de otra serie de trastornos: **dislipemia, tendencia a coagulación, HTA, inflamación**. Esto hace que aumente de forma importante el **riesgo cardiovascular**. Esto es lo que se llama **síndrome metabólico**. Se piensa que todas estas cosas se producen de forma común por la resistencia a la insulina.

D. DIABETES GESTACIONAL

- La Diabetes Gestacional ocurre en el 2-6 % de todos los embarazos.
- La tasa de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres diabéticas varía de 0-5% en mujeres con control preconcepcional al 10% en mujeres que no reciben control preconcepcional.
- El 5% de los embarazos de mujeres diabéticas terminan con muerte del recién nacido frente al 1.5 % en mujeres sin diabetes.
- Los recién nacidos de madre diabética tienen mayor riesgo de malformaciones, de prematuridad, macrosomía con elevado peso al nacimiento y alteraciones metabólicas.

III. ESQUEMA FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LA DM

FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LA DM



IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DM

A. LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS son derivadas de la hiperglucemia y de la falta de acción de la insulina. Se resuelven cuando se controla la hiperglucemia. Estas manifestaciones son:

- **Poliuria:** presente si la cantidad de glucosa filtrada sobrepasa el dintel renal para la reabsorción tubular de glucosa (180mg/dL).
- **Polidipsia:** resultado de la deshidratación secundaria a la poliuria.
- **Polifagia:** resultado de la deprivación celular de glucosa y la pérdida de calorías por orina ó glucosuria, La glucosa se filtra en el glomérulo pero es reabsorbida en los túmulos renales con lo que vuelve de nuevo a la sangre y no debe aparecer en orina. Sin embargo, si la **glucemia es superior a 160mg/dL** se supera el umbral renal para la glucosa y ésta aparece en la orina ó **glucosuria**.
- **Pérdida de peso:** resultado del catabolismo de las grasas y la pérdida de glucosa por la orina, que es resultado de la **insulinopenia**. Por ello, este síntoma es raro en la DM2.
- **Astenia:** resultado de la falta celular de glucosa y del estado catabólico generalizado.
- **POLIURIA, POLIDIPSIA Y POLIFAGIA son los síntomas cardinales de la DM.**

En ocasiones se producen otros síntomas:

- **Alteración de la agudeza visual:** por cambio en el grado de hidratación del cristalino secundario a la hiperglucemia. Revierte cuando se controla la hiperglucemia.
- **Prurito genital:** secundario a infección con vulvovaginitis/balanitis por hongos.
- **Síntomas derivados de la presencia de complicaciones:** pueden estar presentes al diagnóstico en la DM2 (diagnóstico tardío), y ausentes en la DM1.

B. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DM1

Hay dos formas de presentación, la clásica y la tipo LADA.

- **En la presentación clásica** se desarrolla una marcada hiperglucemia de forma **rápida**. Se da en **niños o jóvenes**, con un **comienzo brusco** de los síntomas (es más brusco a menor edad). Los síntomas más característicos son: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Tienen una evolución rápida a descompensación por hiperglucemia aguda (CAD ó Cetoacidosis diabética, ver complicaciones agudas).
- **La DM tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)** tiene un desarrollo lento de la hiperglucemia. Se da en **adultos**, generalmente delgados, que son asintomáticos o tienen un desarrollo lento de los síntomas. Inicialmente suelen etiquetarse erróneamente como DM2, pero a diferencia de éstos, evolucionan en **pocos años a la insulindependencia**.

C. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DM2

En la DM2 distinguimos la forma de presentación clásica y otras formas.

- **En la forma de presentación clásica** la hiperglucemia se desarrolla lentamente. El perfil típico es un **adulto**, habitualmente **obeso** (solo un 10-20% de los pacientes con DM2 no son obesos), que presentan un **hallazgo incidental de hiperglucemia** en analítica en un sujeto asintomático o con **poliuria y polidipsia de lenta instauración**.
- **Otras formas de presentación menos frecuentes son:**
 - Comienzo agudo, similar a una DM1, generalmente sin pérdida de peso.
 - Descompensación hiperglucémica hiperosmolar (ver complicaciones agudas)
 - Síntomas derivados de la presencia de complicaciones crónicas.

V. DIAGNÓSTICO DE DM

A. DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO El diagnóstico sindrómico de existencia de DM se establece con la presencia de niveles de **glucemia plasmática** por encima de un determinado umbral establecido en función del riesgo de desarrollo de complicaciones. Esta determinación puede hacerse basada en la glucemia o basada en la hemoglobina glicosilada ó HbA1c.

a) **Basado en la glucemia: se pueden usar 3 parámetros:**

- **Glucemia plasmática basal** (después de ≥ 8 horas de ayuno): fácil realización y bajo coste. Hay algunos diabéticos que tienen la glucemia basal normal (poca sensibilidad)
- **Glucemia 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa ó Prueba de sobrecarga oral de glucosa o SOG:** más sensible que la glucemia plasmática basal, menos reproducible, mayor coste (en niños la dosis se ajusta en función de su peso 1.75g glucosa/Kg).
- **Glucemia plasmática al azar** (no basal)

b) **Basado en la HbA1c ó Hemoglobina glicosilada ó Glucohemoglobina ó Glicohemoglobina**

Las proteínas del plasma que están en contacto con concentraciones elevadas de glucosa durante un tiempo prolongado se glucosilan (unión covalente de glucosa a las proteínas) generando **proteínas glicosiladas o glucosiladas**. La glucosilación depende de la concentración de glucosa en plasma y de la vida media de las proteínas. Puesto que la hiperglucemia es característica de la diabetes, la determinación de proteínas glucosiladas se utiliza como **indicador retrospectivo del control de la diabetes**. En el laboratorio clínico se suelen analizar la **glucohemoglobina** y **fructosamina**. La más usada es la **glucohemoglobina** que es una fracción de hemoglobina A (Hemoglobina A= hemoglobina del Adulto) esta fracción es principalmente la A1c, unida de forma irreversible a la glucosa, que representa, en condiciones fisiológicas un 6-8% de la hemoglobina total. La vida media de la hemoglobina es de aproximadamente 2 meses, por tanto su cuantificación nos puede indicar el cumplimiento del tratamiento o el grado de control de la diabetes durante ese período de tiempo ya que **la elevación de glucohemoglobina coincide con elevaciones de la glucemia en los dos meses anteriores**.

En diabéticos se considera que el grado de **control metabólico** es adecuado si es **inferior al 7%**.

LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SON:

	Normal	Pre-diabetes	Diabetes
Glucemia BASAL (mg/dl)	< 100	100-125 Glucemia basal alterada	≥ 126
Glucemia 2 h después de SOG (mg/dl)	< 140	140-199 Intolerancia a la glucosa	≥ 200
Glucemia al azar	-----	-----	>200 + síntomas
HbA1c (%)	< 5.7 %	5.7-6.4 %	≥ 6.5 %

Para el diagnóstico se debe cumplir **al menos uno** de los 4 criterios. Salvo que exista una descompensación hiperglucemia franca, **el diagnóstico debe confirmarse en un día diferente con el mismo u otro criterio.**

Estos criterios **no sirven para la DM gestacional.**

B. DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE DM Se basa en :

- **Datos clínicos:** edad, peso corporal, antecedentes familiares, forma de comienzo, manifestaciones clínicas, coexistencia de otras enfermedades. **No son diagnósticos, sólo nos orientan** a un tipo u otro.

- **Datos bioquímicos:** se incluyen los **niveles de péptido C** que es un **indicador de la secreción de insulina.** El péptido C es el resto de cadena polipeptídica que se escinde de la proinsulina al convertirse en insulina. Una manera de detectar si las células beta producen insulina, es determinando la presencia del péptido C en sangre. Su aparición en sangre nos indica que las células secretoras de insulina son funcionales.

Si estamos ante una **secreción de péptido C elevada estamos ante una DM2**, y si está **disminuida será una DM1.** Pero pueden existir solapamientos entre DM1 y DM2.

(Puesto que los preparados comerciales de insulina no llevan péptido C, permite conocer por ej. si una hiperinsulinemia es de origen exógeno o endógeno. Además, es frecuente que los pacientes diabéticos desarrollen anticuerpos antiinsulínicos que interfieren en los ensayos inmunológicos para la cuantificación de insulina, por tanto, se utiliza como alternativa al análisis de insulina para valorar el funcionamiento de las células β)

- **Datos inmunológicos:** presencia o ausencia de **autoanticuerpos frente a antígenos pancreáticos:** Ac anti-insulina, Ac anti-GAD, Ac anti-IA2. Su presencia es **diagnóstica de autoinmunidad pancreática.**

	DM tipo 1	DM tipo 2
Datos clínicos	Edad < 30 años Normopeso Ausencia de antecedentes familiares Comienzo brusco Pérdida de peso Presencia de cuerpos cetónicos Presencia de enfermedades autoinmunes	Edad > 40 años Obesidad Presencia de antecedentes familiares Comienzo gradual Ausencia de cuerpos cetónicos Datos de insulino-resistencia
Péptido C	Bajo	Elevado, normal o bajo
Autoanticuerpos	● Presentes	● Ausentes

Otras pruebas

Test de O'Sullivan

Esta prueba se realiza rutinariamente en mujeres **embarazadas** (aproximadamente a las 23 semanas de gestación) como screening inicial para detectar diabéticas gestacionales. Consiste en determinar la glucemia basal y 1 hora tras la ingestión, vía oral, de 50g de glucosa disueltos en saborizante. **Si la glucemia tras 1 hora supera los 140mg/dL es**

posible que exista diabetes gestacional aunque es imprescindible **realizar una curva** de glucemia para **confirmar el diagnóstico**.

Curva de glucemia

Se obtiene una muestra de sangre por la mañana, después de 10-16h de ayuno en la que se determinará la glucemia basal.

- Se administra (vía oral) al paciente 75g de glucosa disueltos en saborizante
- Se extrae sangre cada 30 minutos durante 2h (puede variar en función del protocolo) para evaluar la modificación de la glucemia a lo largo del tiempo.

En un paciente sano: en ningún momento se superan los 200mg/dL. En un paciente diabético: la glucemia a las 2 horas es superior a 200 mg/dL y al menos otro valor intermedio es también superior a 200 mg/dL.

En un paciente con tolerancia anormal a la glucosa: la glucemia basal es inferior a 140mg/dL, en la curva de glucemia el punto final es superior o igual a 140 mg/dL pero inferior a 200 mg/dL, pero algún punto intermedio es superior a 200 mg/dL.

Determinación de cuerpos cetónicos

En la diabetes, la deficiencia de glucosa en las células, activa el catabolismo de los ácidos grasos generando cetogénesis ó producción de **cuerpos cetónicos** (ácido acetoacético, ácido β-hidroxibutírico y acetona, derivada del acetoacético) que aparecerán en sangre ó **cetonemia** y orina o **cetonuria**.

Es una prueba complementaria que corrobora el diagnóstico de la DM tipo 1.

Glucosuria

La glucosa se filtra en el glomérulo pero es reabsorbida en los túmulos renales con lo que vuelve de nuevo a la sangre y no debe aparecer en orina. Sin embargo, si la **glucemia es superior a 160mg/dL** se supera el umbral renal para la glucosa y ésta aparece en la orina ó **glucosuria**.

VI. COMPLICACIONES DE LA DM

A. COMPLICACIONES CRÓNICAS

B. COMPLICACIONES AGUDAS

A. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM

Las complicaciones crónicas de la diabetes se dividen en complicaciones vasculares y otras complicaciones asociadas.

1. **COMPLICACIONES VASCULARES** Dentro de ellas se encuentran:
 - 1.1. **COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS** (en pequeños vasos) como:
 - 1.1.1. **Retinopatía diabética**
 - 1.1.2. **Nefropatía diabética**
 - 1.2. **COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS** (en grandes vasos) como:
 - 1.2.1. **Cardiopatía isquémica,**
 - 1.2.2. **Enfermedad cerebrovascular y**
 - 1.2.3. **Enfermedad arterial periférica.**
2. **COMPLICACIONES NO VASCULARES Ó ASOCIADAS** Dentro de ellas encontramos:
 - 2.1. **Neuropatía diabética**
 - 2.2. **Pie diabético**
 - 2.3. **Lesiones Dermatológicas**
 - 2.4. **Infecciones**

Otras complicaciones: gastroenteropatía diabética etc...

La patogenia de las complicaciones diabéticas es multifactorial y tiene que ver tanto con **factores genéticos** como con **factores metabólicos en relación con el tiempo de evolución de la diabetes**; puede haber no aparición o retraso de desarrollo de algunas de ellas con buen control metabólico.

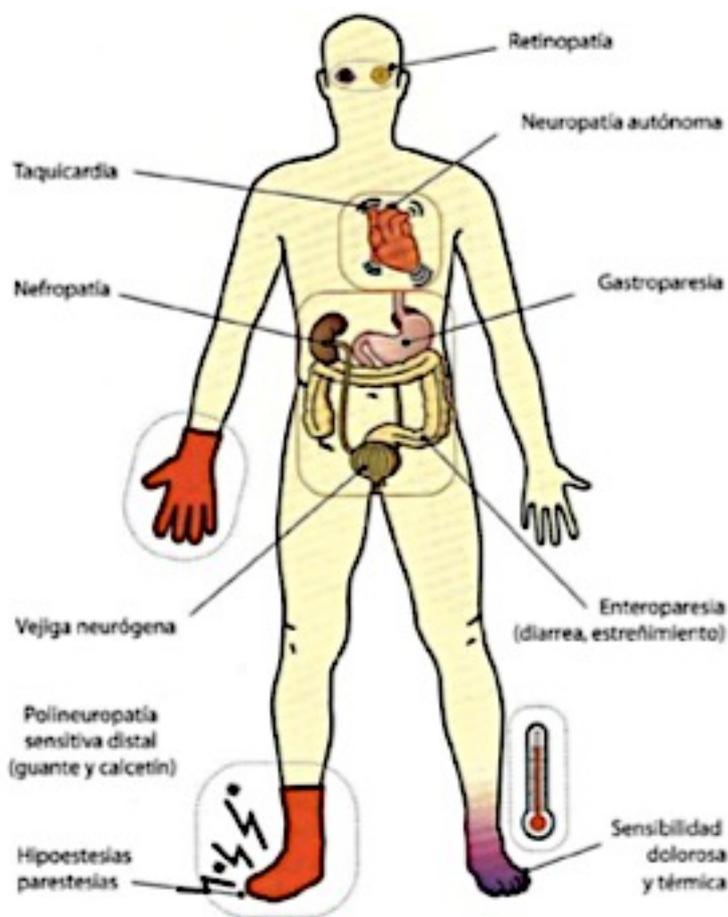


Figura 73. Complicaciones microangiopáticas en la diabetes mellitus y no vasculares

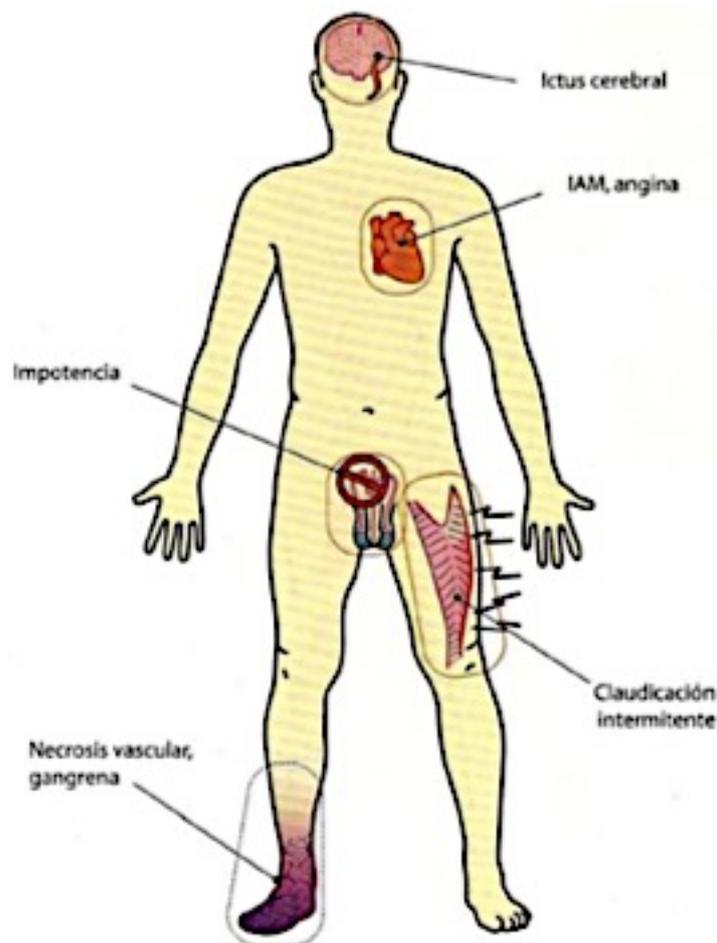


Figura 72. Complicaciones macroangiopáticas en la diabetes mellitus

1. COMPLICACIONES VASCULARES

1.1 MICROANGIOPÁTICAS (Microangiopatía diabética)

La angiopatía diabética se caracteriza por una proliferación del endotelio, acúmulo de glicoproteínas en la capa íntima y espesor de la membrana basal de los capilares y pequeños vasos sanguíneos. Da lugar a:

1.1.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA

Lesión ocular que produce alteraciones de la visión que pueden llegar a la ceguera. Consiste en alteraciones gradualmente progresivas de la **microcirculación de la retina**, causadas por la hiperglucemia crónica, que conducen a áreas de no perfusión de la retina, aumento de la permeabilidad vascular y proliferación intraocular de venas retinianas. . **La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en edad laboral**. Entre los afiliados de la O.N.C.E (Organización Nacional de Ciegos españoles) es la tercera patología causante de deficiencia visual, por orden de frecuencia El riesgo de pérdida de visión de un diabético es 25 veces mayor que el de la población normal. Se estima que afecta al 40-50% de todos los pacientes con diabetes,

1.1.2 NEFROPATÍA DIABÉTICA

El 20-40% de los pacientes diabéticos desarrollan nefropatía diabética que es la causa más frecuente de enfermedad renal en fase terminal. Es una glomerulopatía, que se manifiesta por **proteinuria** (microalbuminuria, macroalbuminuria) y en muchos casos puede evolucionar a **insuficiencia renal crónica** progresiva que se puede prevenir o enlentecer por tratamiento óptimo.

1.2 MACROANGIOPÁTICAS (Macroangiopatía diabética)

Debidas a la aterosclerosis que se produce en los diabéticos de manera más extensa y precoz; además, la frecuencia de aparición en varones y mujeres se iguala. La morbimortalidad cardiovascular es 2-4 veces mayor en pacientes diabéticos que en la población general, convirtiendo a la **aterosclerosis acelerada y las complicaciones de esta en la principal causa de muerte en la DM.**

La **placa de ateroma** es la misma histológicamente que en la población no diabética, pero tiende a ser más difusa y tiene una progresión más rápida.

El **desarrollo de aterosclerosis** viene condicionado por las alteraciones derivadas de la **hiperglucemia** y, en el caso del paciente con **DM tipo 2**, se suman la **disfunción endotelial propia de la situación de resistencia a la insulina**, con sus repercusiones metabólicas, del **síndrome metabólico: obesidad visceral, dislipemia, HTA, factores procoagulantes y proinflamatorias.**

- **Las peculiaridades del paciente diabético son la afectación de vasos más distales y de carácter multisegmentario: no se trata de una gran placa localizada, sino múltiples.** La arteriosclerosis produce **síntomas variados, dependiendo de la localización:**

1.2.1 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: **angor o infarto agudo de miocardio**

por arteriopatía coronaria, con mayor prevalencia de isquemia silente. Se debe sospechar un IAM siempre que aparezcan síntomas repentinos de insuficiencia ventricular izquierda, aún en ausencia de dolor torácico, pues los diabéticos pueden desarrollar **infarto agudo de miocardio silente** y rasgos clínicos atípicos con respecto a la población general con una mortalidad superior. La **corrección de los factores de riesgo cardiovascular** es de vital importancia: cambios de estilo de vida (ejercicio físico regular y pérdida de peso en obesos), abandono del tabaco, control de la hiperglucemia y dislipemia (LDL <100mg/dL), control de TA. Considerar aspirina en prevención primaria y secundaria.

El abordaje de la DM tipo 2 debe ser necesariamente multifactorial (glucemia, HTA, dislipemia, obesidad, etc.) para intentar reducir los eventos cardiovasculares, pues estos pacientes presentan síndrome metabólico en casi todos los casos.

1.2.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: accidentes cerebrovasculares (ACV) si existe aterosclerosis cerebral.

1.2.3 ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA: claudicación intermitente e incluso gangrena, si existe isquemia en miembros inferiores; Hipertensión arterial HTA, por afectación de la arteria renal; **impotencia** de origen vascular en el varón, etc.

2. COMPLICACIONES NO VASCULARES Ó ASOCIADAS

2.1 NEUROPATÍA DIABÉTICA

Se estima que hasta un 50% de los pacientes con DM desarrollarán algún tipo de neuropatía ó daño en los nervios periféricos. La más común es la **polineuropatía**, que afecta predominantemente a la **sensibilidad de extremidades (“guante y calcetín”)**

Notan entumecimiento y parestesias en dedos que van progresando a pie y pierna. Con menor frecuencia pueden notar quemazón, pinchazos, disestesias, dolores profundos. Contribuye a otras patologías: puede ocasionar impotencia, contribuye al “pie diabético”...

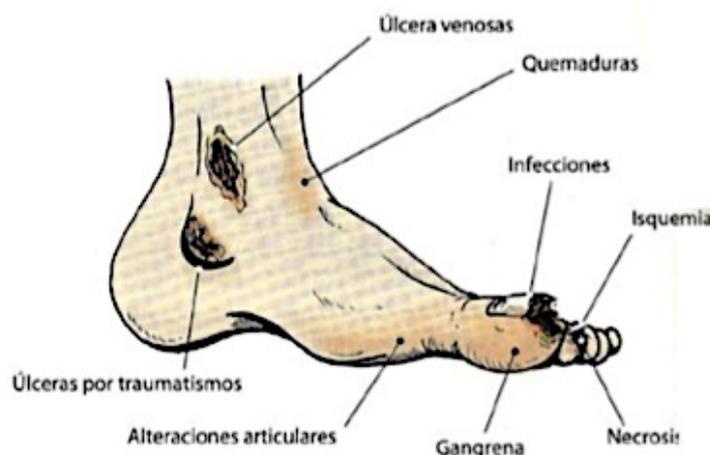
2.2 PIE DIABÉTICO

Hasta un 25% de pacientes con DM se encuentran en riesgo de desarrollar pie diabético. Supone la **principal causa de amputación no traumática** de extremidades inferiores.

La aparición de úlceras en los pies es uno de los principales problemas que se les plantea a los pacientes diabéticos.

Se deben a la **neuropatía** diabética que conduce a la disminución de la sensibilidad y a la distribución anómala de la carga en las extremidades inferiores. También a la afectación **macrovascular** que favorece, a su vez, la disminución de la perfusión tisular.

Es frecuente que se produzcan heridas por cuerpos extraños sin que el paciente lo perciba ó por traumatismos, alteraciones articulares, necrosis por isquemia, infecciones, gangrena...



2.3 ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Pueden aparecer **lesiones cutáneas complejas**. Por ej. *Necrobiosis lipoidica diabetorum*, enfermedad de base autoinmune, es un proceso cutáneo localizado que cursa con degeneración del colágeno y se manifiesta por la aparición de placas atrófica de coloración amarillenta o anaranjada.

Además de las úlceras antes mencionadas etc.

2.4 INFECCIONES

No es que sean más frecuentes en los diabéticos, pero sí pueden ser más graves por su afectación del sistema inmune. Por ej. Otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa*

OTRAS complicaciones: gastroenteropatía diabética etc...

B. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DM

Se clasifican en tres complicaciones agudas:

1. **CETOACIDOSIS DIABÉTICA,**
2. **DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR.**
3. **HIPOGLUCEMIA**

1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)

La **cetoacidosis** se produce por una falta de insulina, apareciendo hiperglucemia y elevación de cuerpos cetónicos.

Es un complicación frecuente, sobre todo en **DM tipo 1** y tiene una mortalidad de 5-7%. Se produce ante una situación en la que haya un **déficit de Insulina** (por una disminución de la insulina o por un aumento de las necesidades de insulina como ocurre

principalmente en situaciones de estrés)

El déficit de insulina hace que se activen las hormonas contrainsulínicas (glucagón, cortisol, catecolaminas, GH). Debido a esta situación hormonal se produce una situación de **hiperglucemia**, favorecida por un aumento de la glucogenolisis (degradación de glucógeno en glucosa) y de la gluconeogénesis (nueva formación de glucosa) así como debida a que las células no pueden usar la glucosa plasmática, lo que hace que se vaya acumulando glucosa en plasma.

La **hiperglucemia** produce **glucosuria**, haciendo que se elimine más agua y electrolitos y provocando una situación de **deshidratación**.

Por otra parte el déficit de insulina activa la lipolisis que hace que se metabolicen ácidos grasos libres en el hígado, produciendo finalmente una situación de cetogénesis (producción de cuerpos cetónicos) que lleva a la cetoacidosis (aumento de cuerpos cetónicos y acidosis).

Se define bioquímicamente por: hiperglucemia + acidosis metabólica + elevación de cuerpos cetónicos:

- **Hiperglucemia:** glucemia 250-800 mg/dL. (produce **glucosuria**)
- **Acidosis metabólica:** $\text{pH} \leq 7,3$, Bicarbonato ó $\text{HCO}_3^- \leq 18$ mEq/L
- **Cuerpos cetónicos positivos en orina (Cetonuria) o suero (Cetonemia)** (β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona):
 - **Cetonemia**
 - **Cetonuria +++**

Se manifiesta por: taquipnea (respiración de Kussmaul, respiración rápida y profunda), signos de deshidratación (como el signo del pliegue), aliento cetósico ó de olor a manzana, hipotensión, Alteración del nivel de consciencia. Puede llegar al coma, **“Coma diabético ó hiperglucémico”**

2. DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR ó COMA HIPERGLUCÉMICO NO CETÓSICO ó SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR SHH

La descompensación hiperosmolar es **más frecuente en pacientes con DM tipo 2**.

Tiene una mortalidad de 10-20%

Se caracteriza por **Hiperglucemia intensa y deshidratación pero sin cetonemia ni Cetonuria: Coma hiperosmolar no cetósico**

Definido bioquímicamente por:

- **Hiperglucemia:** glucemia >600 mg/dL (suele ser de 1000mg/dL).
- **Aumento de la osmolaridad plasmática** (>320 mOsm/kg).
- **Cuerpos cetónicos negativos o levemente positivos en orina o suero: NO cetonemia ni cetonuria**
- **No acidosis:** $\text{pH} > 7,30$, bicarbonato >18 mEq/L.

El mecanismo fisiopatológico básico, al igual que en la CAD, es una respuesta **insuficiente de acción de la insulina**, en este caso por resistencia insulínica, la **principal diferencia** es que en el caso del SHH, **la secreción residual de insulina es capaz de minimizar o impedir la cetosis pero no impedir la hiperglucemia**.

En estos pacientes con DM2, **que todavía tienen una reserva pancreática de insulina, el déficit insulínico no va a ser absoluto y, por ello, no se estimula tan activamente la lipolisis. Esto hace que no haya cetoacidosis ó que si la hay sea muy leve.**

Sin embargo, en estos pacientes **la hiperglucemia que se produce es mayor** porque son pacientes que por sus **comorbilidades** tienden a una **mayor deshidratación**, haciendo que aumente más la **hiperosmolaridad**.

La clínica es más larvada y de días de evolución, con poliuria polidipsia y la principal característica que es una **deshidratación profunda**, causada por la diuresis osmótica secundaria a una hiperglucemia mantenida cuando el paciente no ingiere suficiente cantidad de líquido. Es habitual la alteración del nivel de consciencia, desde estupor hasta coma= “**coma hiperosmolar ó hiperglucémico no cetósico**”
Se da habitualmente en acianos diabéticos que sufren un cuadro infeccioso (desencadenante en aproximadamente el 60% de los casos) como una neumonía, o una infección gastrointestinal o de origen urológico. Otro 20-40% de los episodios se relacionan con pacientes con incumplimiento terapéutico o tratamiento inadecuado.

3. HIPOGLUCEMIA

Es el mayor riesgo del tratamiento de la DM, se debe a un exceso de insulina, en situación de administración de insulina o antidiabéticos orales.

Situaciones frecuentes: tardanza en comidas, falta de hidratos de carbono por mala alimentación, ejercicio extra , exceso de dosis de tratamiento.

La hipoglucemia se caracteriza por la **triada de Whipple**:

- **1. síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos;**
 - o **neurogénicos, por estímulo del sistema nervioso;** palpitaciones, palidez, temblor o ansiedad, sudoración, sensación de hambre, parestesias.
 - o **Neuroglucopénicos, por falta de glucosa en sistema nervioso (glucemia <50 mg/dL):** cefalea, disminución de la capacidad de concentración, trastornos de la conducta y el lenguaje, visión borrosa, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones, coma. Si ocurre durante la noche, puede manifestarse con sudoración, pesadillas y cefalea matutina ó ser asintomática
- **2. glucosa plasmática baja (<60mg/dL); y**
- **3. resolución de la clínica tras la corrección de la glucemia.**

Los síntomas aparecen con cifras inferiores a 60mg/dL, inferiores a 40mg/dL hay desorientación y por debajo de 30mg/dL convulsiones y coma

Glucemia capilar	Efecto sistémico
70 mg/dL	Contrarregulación
60 mg/dL	Síntomas adrenérgicos (sudoración, taquicardia, temblor...)
50 mg/dL	Neuroglucopenia (visión borrosa, confusión...)
40 mg/dL	Alteración cognitiva, desorientación
≤ 30 mg/dL	Convulsiones, coma...muerte

TRATAMIENTO

Si el paciente está consciente:

- 15-20g de hidratos de carbono de absorción rápida: azúcar, zumo, refresco, etc. Repetir cada 15 minutos si es necesario.
 - 20g de hidratos de carbono absorción lenta para evitar recidiva (pan, galletas, frutas, etc.).
 - o Se recomienda a todo diabético llevar consigo algún preparado de azúcar.
- Si está inconsciente: Glucagón (vía subcutánea o intramuscular), glucosa intravenosa (glucosado 50%) Mantenimiento con suero glucosado (5%)