



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Autor/a: Inés Lázaro-Carrasco Hernández.

Tutor/a: Ana Alejandra Sánchez Pina

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
	Factores implicados.....	5
	Intervienen diferentes mecanismos:.....	6
	<i>Vía de los polioles</i>	6
	Activación de la PKC (Protein cinasa C).....	6
	<i>Estrés oxidativo</i>	7
	<i>Formación de productos finales de la glicación avanzada</i>	7
	<i>Aumento de la actividad de la vía de la hexosamina</i>	8
	<i>Alteraciones hemorreológicas</i>	8
3.	OBJETIVOS.....	9
4.	METODOLOGÍA.....	9
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
	COMPLICACIONES CRÓNICAS - MICROVASCULARES.....	10
	<i>Retinopatía</i>	10
	<i>Nefropatía diabética</i>	11
	<i>Neuropatías</i>	13
	COMPLICACIONES CRÓNICAS – MACROVASCULARES.....	15
	<i>Enfermedad arterial coronaria (EAC)</i>	16
	<i>Enfermedad arterial periférica</i>	17
	<i>Enfermedad vascular cerebral (EVC)</i>	18
6.	CONCLUSIONES.....	19
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. RESUMEN

La diabetes mellitus es un síndrome clínico metabólico, caracterizado principalmente por la hiperglucemia, debida a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La diabetes es una enfermedad con alta predisposición a complicaciones crónicas, convirtiéndose en un factor de riesgo de múltiples patologías, junto con otros como: la hipertensión, el tabaco o la ausencia de ejercicio físico. Se divide en dos grandes categorías: diabetes tipo 1, de origen autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas; y diabetes tipo 2 caracterizada por la resistencia a la acción de la insulina pero relativa o nula deficiencia de la misma. El objetivo del trabajo consiste en la descripción de la diabetes tipo 2 y las complicaciones crónicas que puede traer consigo esta enfermedad y su diagnóstico tardío, mediante una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones científicas sobre la enfermedad a estudio.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que provoca serias secuelas, pero las complicaciones más graves debidas a episodios de hiperglucemia mantenidos en el tiempo, pueden ser de dos tipos, complicaciones macrovasculares: nefropatía, retinopatía...; y complicaciones microvasculares: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, neuropatía diabética..., pueden aumentar considerablemente la tasa de morbimortalidad de los pacientes afectados.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La diabetes consiste en una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, y puede ser consecuencia de deficiencia absoluta de insulina, deficiencia de la liberación de la insulina por parte de las células beta del páncreas, insuficientes o defectuosos receptores para insulina, o producción de insulina inactiva o insulina que es degradada antes de que pueda ejercer sus efectos.

Es una enfermedad crónica que afecta a una gran parte de la población, parte de la cual no está diagnosticada. Afecta a personas de todos los grupos etarios y todos los estratos sociales. Con el tiempo la enfermedad puede causar daños, disfunción e insuficiencia de diversos órganos.

Una persona con diabetes no controlada es incapaz de transportar la glucosa hacia las células adiposas y musculares, lo que determina que las células corporales carezcan de una fuente de esencial de combustible y recurran a una mayor degradación de lípidos y proteínas.

Se conocen dos tipos principales de diabetes mellitus: la de tipo 1 que aparece generalmente en la niñez o adolescencia, en la cual los pacientes necesitan inyecciones de insulina durante toda la vida y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2, también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) que es debida a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe, en gran medida, a una obesidad prolongada y a la inactividad física. Hasta hace poco este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se manifiesta en niños. El envejecimiento de la población en Europa pondrá a un número creciente de personas en riesgo de diabetes y, en consecuencia, implicará una mayor carga en el coste de los sistemas sanitarios. Los países con el mayor número de personas con diabetes están en su mayor parte en Europa Occidental, como Alemania, España, Italia, Grecia y Reino Unido. [\(1\)](#)

Tipo	Subtipos
Tipo 1	Deficiencia absoluta de insulina debida a la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans. a) Mediada por procesos inmunes. b) Idiopática.
Tipo 2	Puede variar entre predominio de resistencia a la insulina con deficiencia de insulina relativa y predominio del defecto secretor con resistencia relativa.
Otros tipos específicos	A. Defectos genéticos funcionales de las células beta. B. Defectos genéticos relacionados con la acción de la insulina. C. Enfermedades del páncreas exocrino. D. Trastornos endocrinos. E. Inducida por fármacos o sustancias químicas. F. Infecciones. G. Formas infrecuentes de diabetes mediada por procesos inmunes. H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian con diabetes.
DM gestacional	Cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se instala o se detecta durante el embarazo.

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus constituyen una de las primeras causas de invalidez, muerte y altos costos en la atención médica. Existen varios métodos para evaluar las complicaciones tardías en esta enfermedad, destacando la tasa de prevalencia a corto plazo (un año del diagnóstico) o a largo plazo (cinco, diez, quince y veinte años). Otro indicador de utilidad es la prevalencia por años de evolución. [\(2\)](#)

De acuerdo a las protecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM tendrá un incremento de su prevalencia en adultos de un 42% en los países desarrollados, que corresponderá de 51 a 72 millones de diabéticos; y de un 170% en países en vías de desarrollo que ascendería de 84 a 228 millones de diabéticos, sosteniendo que para el año 2025 el 75% de la población de diabéticos en el mundo residirá en algún país en desarrollo. [\(3\)](#)

La DM, por lo tanto, es contemplada como un problema de salud pública, que establece un alto impacto económico y social, que conlleva la disminución en la calidad de vida de los sujetos que la padecen, así como la pérdida de años de vida productiva y años de vida potencial perdidos a consecuencia de las complicaciones crónicas o de la mortalidad. (3)

El pronóstico funcional del diabético depende en gran medida del control estricto de la glucemia, desde el diagnóstico mismo de la enfermedad, la detección y el tratamiento de las complicaciones tardías. La prevención es fundamental, ya que, si se logra un control eficiente de la glucemia, el impacto será determinante en la intensidad y el tiempo de aparición de las complicaciones.

Representa un problema sanitario alentador, la prevención y la investigación en nuevas dianas farmacológicas se perfilan como soluciones al problema que conlleva. Los objetivos del tratamiento de la DM2 consisten en aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y prevenir la muerte prematura asociada a la enfermedad.

El tratamiento habitual se basa en el uso de antidiabéticos orales (ADO). Los antidiabéticos orales clásicos se pueden dividir en cuatro grupos: las sulfonilureas, las biguadinas, las tiazolidinedionas y los inhibidores de α -glucosidasas.

Factores implicados

- Factores metabólicos. Es el más importante. El control de la hiperglucemia disminuye la incidencia de lesiones crónicas.
- Factores genéticos. La participación genética en la diabetes se ha establecido estudiando la concordancia de aparición entre gemelos, sin embargo, el decremento en dicha concordancia implica la presencia de diversos factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. En general se acepta que la influencia genética varía entre 25 y 50%. (4)

La susceptibilidad familiar en la diabetes tipo 2 es muy alta, ya que la concordancia promedio en gemelos monocigóticos es de 50-75%. (5) En este tipo, la influencia genética es de 12.5 % para la tercera generación, 25% para el segundo grado y puede llegar hasta 100% en gemelos monocigóticos. (6)

Para entender el papel de la genética en el desarrollo de la diabetes tipo 2, se han estudiado genes que codifican para las proteínas que participan en la incorporación y el metabolismo de la glucosa, así como en la señalización y secreción de la insulina. Al respecto se han demostrado polimorfismos en genes del sustrato del receptor de la insulina (IRS), en factores transcripcionales, como el PPAR- γ y la calpaína 10; en cambio, no se han encontrado variaciones en el gen de la insulina, el receptor de la insulina (IR) y los transportadores de glucosa (GLUTs). (7)

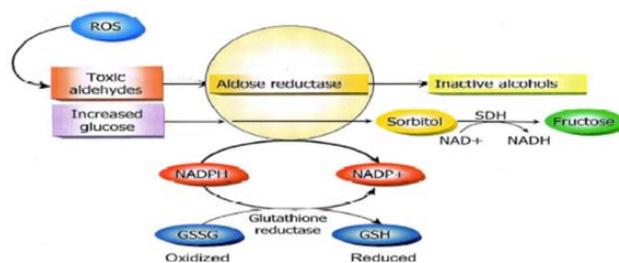
- Factores hemodinámicos.
- Factores de crecimiento.

Intervienen diferentes mecanismos:

Vía de los polioles

Un polirol es un compuesto orgánico que contiene tres o más grupos hidroxilo (OH). La vía de los polioles hace referencia a los mecanismos intracelulares responsables de la modificación de la cantidad de unidades hidroxilo en una molécula de glucosa. En la vía del sorbitol, la glucosa es transformada en éste y más tarde en fructosa, gracias a la enzima aldosa reductasa. La primera reacción es fácil, pero la velocidad a la cual el sorbitol se convierte en fructosa para luego metabolizarse es limitada.

Si la vía de los polioles aumenta, la enzima aldosa reductasa tiene la función de reducir a nivel celular los aldehídos tóxicos a alcoholes inactivos; pero cuando la concentración celular de glucosa es muy elevada, la aldosa reductasa reduce la glucosa a sorbitol que luego es oxidado a fructosa.



Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.

En este proceso la enzima consume NADPH y aumenta el estrés oxidativo intracelular, mientras que la fructosa aumenta la osmolaridad intracelular.

El aumento de sorbitol y fructosa condiciona dos efectos nocivos: actividad osmótica intracelular y deficiencia de mioinositol. La acumulación intracelular de sorbitol produce retención osmótica de agua, alterando la función de células de los tejidos en los que se produce esta vía metabólica (cristalino, riñón, nervios, vasos sanguíneos...). Esto explicaría, por ejemplo, el daño en la visión, al producirse edema y opacidad en el cristalino. El aumento de la concentración de sorbitol también se asocia con la reducción del mioinositol, por lo que disminuye la síntesis de fosfatidilinositol. La consecuencia es una anomalía de la proteína cinasa C y de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$, por lo que se altera la función celular y la conducción nerviosa. Estos hallazgos podrían ser responsables de las neuropatías periféricas asociadas.

Activación de la PKC (Protein cinasa C)

Cuando la PKC es activada por la hiperglucemia tiene efectos sobre diversos genes de expresión:

- Disminuye la eNOS de efectos vasodilatador y aumenta la endotelina-1 (vasoconstrictora), el factor de crecimiento transformador β (oclusión capilar) y PAI-1 (oclusión vascular).
- Disminuye el factor NFkB (proinflamatorio).
- Aumentan las NADPH oxidasas (aumento de ROS).

Estrés oxidativo

En la diabetes existe una producción acelerada de radicales libres que se producen por la hiperglucemia (aumento del estrés de fricción y autooxidación de la glucosa) o por otras vías inducidas por la hiperglucemia (aumento de la actividad de la ciclooxigenasa y autooxidación de los productos avanzados de glicación). Además, está disminuida la capacidad de eliminación de los radicales libres (potencial *scavenger*) debido a la disminución del glutatión reducido, pero también por la alteración de otros mecanismos de protección oxidativa como la vitamina E, la catalasa, la superóxido dismutasa y el ácido ascórbico. El aumento de radicales libres junto con la disminución del potencial *scavenger* produce el denominado estrés oxidativo que participa en la microangiopatía diabética por diversos mecanismos entre los que se incluyen la reducción de la vida media y/o inactivación del óxido nítrico, alteración de la actividad de la sintasa de óxido nítrico, liberación de prostanoïdes vasoconstrictores y vasoconstricción directa del lecho vascular.

Formación de productos finales de la glicación avanzada

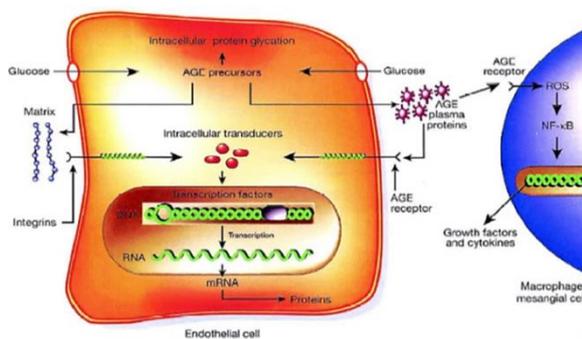
El aumento persistente de la glucosa en sangre acelera la reacción entre azúcares y otras moléculas como las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos produciendo modificaciones por reducción de azúcares llamada Glicosilación no enzimática (GNE), o más recientemente denominada glicación. Ésta resulta en la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), que se entrecruzan irreversiblemente con muchas macromoléculas tales como el colágeno

Desde el punto de vista químico, la glicación consiste en la unión de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores, de los cuales la glucosa es el más abundante en el organismo. A mayor hiperglucemia, mayor reacción. La glicación consta de 3 etapas:

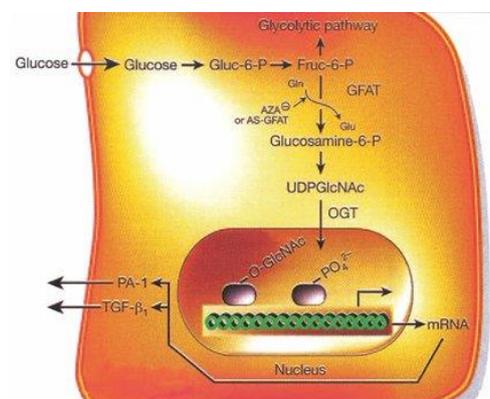
1. La primera es la formación de la base de Schiff por contacto del azúcar reductor con la proteína en un tiempo corto de horas.
2. En el segundo paso, por reordenamiento del compuesto anterior que es inestable, se forma el producto de Amadori que son cetoaminas más estables. La reacción de Amadori es reversible y ocurre en un tiempo aproximado de días a semanas.
3. La interrupción del contacto del azúcar con la proteína en cualquiera de estas 2 etapas produce la reversión completa del efecto.
4. Por último, se produce la reacción tardía de Maillard, irreversible y más lenta, en la que se forman los productos finales de la glicosilación no enzimática avanzada o AGEs de color amarronado, con estructura imidazólica, pirrólica y otras (iminas, furanos, piridinas, etc).

Los AGE dañan las células mediante tres mecanismos:

- Modificación de proteínas intracelulares incluyendo proteínas involucradas en la regulación de genes de transcripción.
- Los precursores de AGE pueden difundir fuera de la célula y modificar moléculas de la matriz extracelular, cambiando señales entre la matriz y las células causando disfunción celular.
- Precursores de AGE salen de la célula y modifican proteínas circulantes como la albúmina. Estas proteínas circulantes modificadas pueden unirse al receptor de AGE, activarlo y producir citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento que causan patología vascular.



Brownlee M: *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.*



Las consecuencias más importantes se deben a la alteración de: colágeno tipo IV y otras proteínas de la matriz extracelular, ocasionan engrosamiento de las membranas basales; hemoglobina, cuyo producto es la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que aumenta la afinidad por el oxígeno y altera la respuesta al 2,3-difosfoglicerato. Y lipoproteínas, generando LDL anormales que son captadas por el sistema mononuclear fagocítico, promoviendo la aterosclerosis y alterando la captación de HDL.

(8)

Aumento de la actividad de la vía de la hexosamina

Cuando los niveles de glucosa dentro de la célula están elevados, es metabolizada por la vía glucolítica a glucosa 6P, fructosa 6P y luego continúa esta vía. Parte de la fructosa 6P sigue la vía en la cual la enzima glutamina-fructosa 6 fosfato aminotransferasa convierte la fructosa 6P en glucosamina 6P y finalmente a UDP (uridin difosfato N acetil glucosamina). Ésta toma residuos de factores de transcripción de la serina y treonina, los fosforila ocasionando cambios en genes de expresión dañinos para los vasos sanguíneos.

Alteraciones hemorreológicas

En la diabetes mellitus aumenta la viscosidad plasmática, disminuye la deformabilidad de los hematíes y se incrementa la agregación plaquetaria. Por estas razones existe un estado de hipercoagulabilidad que facilita el desarrollo de macroangiopatía.

3. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como principal objetivo el estudio en profundidad de las complicaciones crónicas derivadas en la diabetes, especialmente aquellas surgidas como consecuencia de un diagnóstico tardío, y que pueden repercutir gravemente en la calidad de vida de los pacientes. Para ello, el trabajo comienza con una introducción en la que se describe la enfermedad, los mecanismos implicados en su desarrollo, las complicaciones crónicas que desencadena la diabetes y finalmente la conclusión de la revisión.

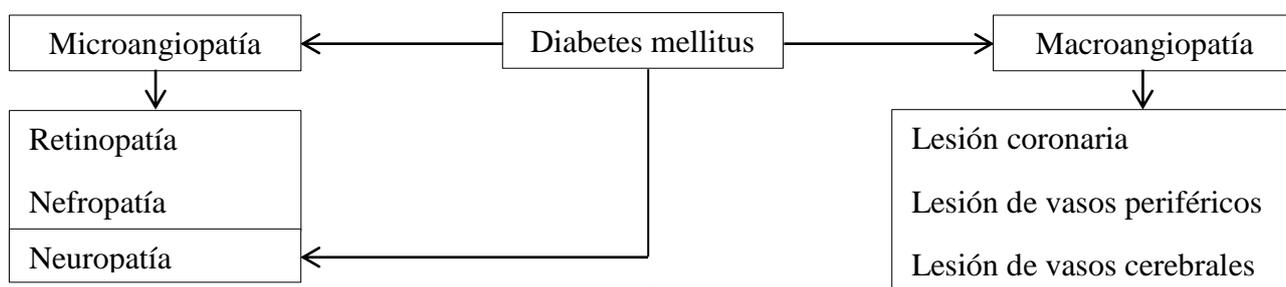
4. METODOLOGÍA

El presente trabajo ha sido realizado llevando a cabo una revisión bibliográfica, comenzando con libros como: “Manual de patología general” o “Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual”; y bases de datos generales como Google. Seguidamente, se ha profundizado mediante búsqueda en bases de datos más especializadas como pueden ser Google académico, *PubMed*... empleando las siguientes palabras claves: Diabetes Mellitus, diabetes, complicaciones, nefropatía, cardiopatía, retinopatía, neuropatía.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las complicaciones crónicas de la diabetes comprenden trastornos microcirculatorios y macrocirculatorias. Las complicaciones microcirculatorias se producen en tejidos corporales independientes de la insulina; es decir, tejidos que no requieren la presencia de insulina para que la glucosa ingrese en las células tisulares. Esta independencia de insulina probablemente implica que la concentración de glucosa en muchos de estos tejidos es similar a la concentración sanguínea. La hiperglucemia crónica es el factor más importante asociado con las complicaciones de la diabetes.

En la diabetes de larga evolución no controlada es habitual el desarrollo de estas complicaciones, así como lesiones directas del sistema nervioso periférico.

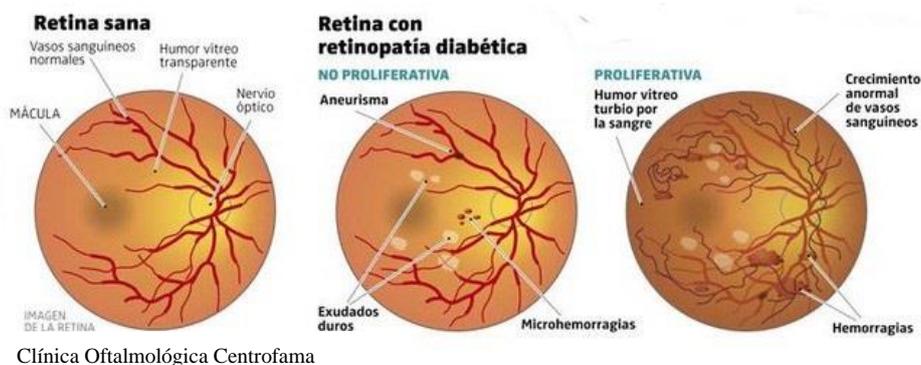


COMPLICACIONES CRÓNICAS - MICROVASCULARES

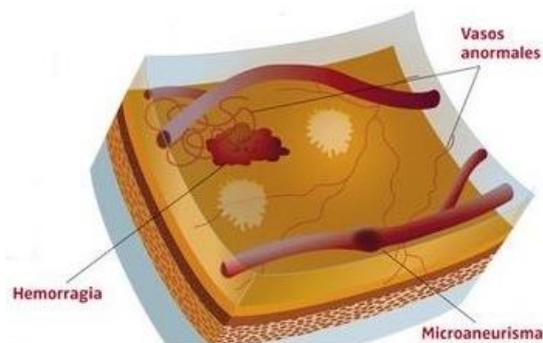
Retinopatía

Los pacientes diabéticos corren el riesgo de padecer cataratas¹ y glaucoma², pero la retinopatía es la enfermedad ocular más frecuente asociada con la diabetes. Se trata de una enfermedad vascular degenerativa de la retina caracterizada por un aumento anormal de la permeabilidad vascular retiniana, formación de microaneurismas³ y neovascularización con hemorragias, cicatrización y desprendimiento retinianos asociados. El embarazo, la pubertad y la cirugía por cataratas pueden acelerar la retinopatía. (9)

Los principales síntomas de esta enfermedad son: visión borrosa, pérdida gradual de visión, sombras o zonas de visión perdidas y mala visión nocturna. El paciente no suele darse cuenta de la enfermedad hasta que el daño ya es irreversible.



¿Cómo se produce?: Los altos niveles de glucemia hacen que las paredes de los vasos sanguíneos se vuelvan más permeables y frágiles, esto ocasiona el escape de exudados al humor vítreo. En un estadio avanzado, la proliferación de nuevos y frágiles vasos sanguíneos producen hemorragias en el humor vítreo. La sangre en el humor vítreo lo vuelve opaco causando disminución de la visión, en general, de forma brusca.



Algunos de los presuntos factores de riesgo asociados con la retinopatía diabética son el control deficiente de la glucemia, el aumento de la presión arterial y la hiperlipidemia. Las evidencias de la importancia del control de la glucemia provienen del estudio UKPDS, éste reveló cierta reducción de la incidencia de la retinopatía diabética con el control estricto del nivel sanguíneo de glucosa.

¹ Opacidad del cristalino del ojo que al impedir el paso de los rayos luminosos, dificulta la visión.

² Enfermedad del ojo caracterizada por el aumento de la presión intraocular, dureza del globo del ojo, atrofia de la papila óptica y ceguera.

³ Dilatación localizada de un vaso sanguíneo por debilitamiento de sus paredes.

Los métodos utilizados para el tratamiento de la retinopatía diabética comprenden la destrucción y cicatrización de las lesiones proliferativas mediante fotocoagulación con láser. El Estudio de retinopatía diabética (Diabetic Reinopathy Study) reveló que la fotocoagulación puede retardar o prevenir la pérdida de la visión en más de 50% de los casos de retinopatía proliferativa. Se realiza en las zonas alejadas del centro de la retina para reducir los vasos sanguíneos anormales. También se pueden emplear fármacos inyectados en el humor vítreo de manera local para reducir el edema macular diabético. En el caso de que la hemorragia sea grave y haya mucha sangre en el espacio vítreo se realiza la vitrectomía, esta cirugía tiene como objetivo extraer el gel vítreo empañado de sangre y sustituirlo por suero salino.

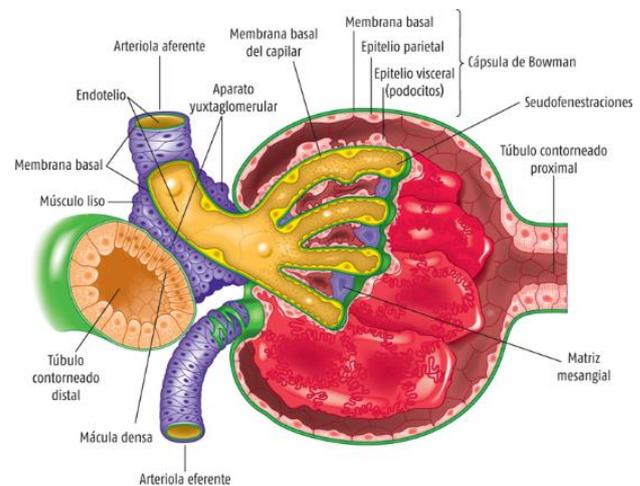
Nefropatía diabética

Se trata de un proceso progresivo en el que, en un primer momento, aparecen lesiones funcionales (hiperfiltración) y, posteriormente, lesiones estructurales. El aumento del filtrado glomerular se produce por un doble mecanismo: un aumento de presión de filtración porque se eleva el flujo sanguíneo del glomérulo, manteniéndose el calibre de la arteriola aferente mayor que de la eferente, y aumento de la constante de filtración porque los glomérulos se hipertrofian, lo que supone un incremento de la superficie de membrana filtrante.

Estos cambios son inducidos por la hiperglucemia, que estimula la síntesis de factores de crecimiento. Las lesiones estructurales de la nefropatía diabética afectan al glomérulo, al túbulo proximal y a la arteriola, condicionando un síndrome nefrótico o glomerulonefrítico.

Es importante resaltar las alteraciones de las sustancias vasoactivas, como son las modificaciones

del sistema renina angiotensina o de las prostaglandinas, entre otros, que presenta la mayoría de los pacientes diabéticos. Se produce un desequilibrio entre los sistemas dilatador y vasoconstrictor, resultando un predominio de los primeros ocasionando un riñón hiperfiltrante y un aumento de la presión intraglomerular. La presión intraglomerular parece ser el factor decisivo en el aumento de la expansión mesangial y el daño posterior de algunos glomérulos. El daño irreversible de los mismos lleva a modificaciones hemodinámicas del resto, estableciéndose un mecanismo de autopropagación de la lesión, independiente de las modificaciones metabólicas.



Fuente: Pedro Francisco Valencia Mayoral, Jesús Anco Rodríguez: Patología, www.accesmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La nefropatía diabética, por tanto, puede asociarse con diversas lesiones glomerulares, tales como aumento del espesor de la membrana basal, esclerosis glomerular difusa y glomerulosclerosis nodular. Las alteraciones de la membrana basal capilar adoptan la forma de un engrosamiento de las membranas basales en toda la extensión del glomérulo. La glomeruloesclerosis difusa se caracteriza por un aumento del espesor de la membrana basal y la matriz del mesangio. La glomeruloesclerosis nodular es una forma de glomerulosclerosis que se acompaña de lesiones nodulares de los capilares glomerulares renales, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo con pérdida progresiva de la función renal y, con el transcurso del tiempo, insuficiencia renal. Se piensa que la glomerulosclerosis nodular afecta exclusivamente a los pacientes diabéticos. Las alteraciones de la membrana basal en la glomerulosclerosis difusa y la glomeruloesclerosis nodular permiten la fuga de las proteínas plasmáticas hacia la orina, lo que provoca proteinuria, hipoproteinemia, edema y otros signos de disfunción renal.

La clasificación más utilizada es la Mogensen, adaptada por diferentes autores:

- Etapa 1 en la que se demuestra aumento de la excreción de albúmina basal y postejercicio. Con un tratamiento optimizado de la diabetes se puede revertir.
- Etapa 2: aparecen lesiones histopatológicas mínimas, persiste el aumento del filtrado glomerular y la microalbuminuria elevada en forma intermitente. En esta etapa no se conoce si se pueden revertir estas alteraciones.
- Etapa 3 (nefropatía incipiente): se acentúan las lesiones y alteraciones funcionales y se puede demostrar aumento incipiente de la presión arterial.
- Etapa 4: corresponde a la nefropatía clínica con el síndrome clínico completo: macroproteinuria, a veces síndrome nefrótico, hipertensión arterial, retinopatía diabética y grados variables de insuficiencia renal.
- Etapa 5: corresponde a la nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada con el cuadro clínico del síndrome urémico.

La prevalencia de la nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada es entre el 5 al 10% de los diabéticos no insulino dependientes (DNID); actualmente el 25% de la población en tratamiento dialítico corresponde a enfermos diabéticos. [\(10\)](#)

Sin embargo, no todos los pacientes diabéticos padecen una nefropatía clínicamente manifiesta; por este motivo, la atención debe centrarse en los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de esta complicación, como puede ser: la predisposición familiar, el aumento de la presión arterial, el aumento de la glucemia y su deficiente control, el tabaquismo, la hiperlipidemia o la microalbuminuria.

Las medidas destinadas a prevenir la nefropatía diabética comprenden el control estricto de la glucemia; el mantenimiento de la presión arterial por debajo de 130/80 mm g (por debajo de 125/75 mm Hg en presencia de proteinuria significativa), la prevención o la reducción de la proteinuria, el tratamiento de la hiperlipidemia y el abandono del hábito de fumar.

Neuropatías

Las neuropatías periféricas diabéticas se asocian con dos tipos de alteraciones patológicas. La primera de ellas consiste en un aumento del espesor de las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el nervio afectado, lo que permite pensar que la isquemia vascular desempeña un papel patogénico importante en estos trastornos nerviosos. La segunda consiste en un proceso de desmielinización segmentaria que afecta a las células de Schwann. Este proceso desmielinizante se acompaña de una disminución de la velocidad de conducción nerviosa.

Las neuropatías periféricas diabéticas no representan una entidad clínica única, ya que las manifestaciones clínicas de estos trastornos varían según la localización de la lesión. Se pueden clasificar en neuropatías somáticas y neuropatías del sistema nervioso autónomo.

Clasificación de las neuropatías periféricas diabéticas	
<i>Somáticas</i>	<i>Autónomas</i>
<u>Polineuropatías</u> (sensitivas bilaterales) Parestesias, entumecimiento y cosquilleo Disminución de la sensibilidad al dolor, la temperatura, el tacto leve, la discriminación entre dos puntos y las vibraciones Disminución de algunos reflejos de las extremidades inferiores <u>Mononeuropatías</u> Compromiso de un tronco nervioso mixto asociado con pérdida de la sensibilidad, dolor y debilidad motora <u>Amiotrofia</u> Con debilidad muscular, caquexia y mialgias graves de los músculos de la cintura pelviana y muslo.	<u>Alteraciones de la función vasomotora</u> Hipotensión postural <u>Alteraciones de la función gastrointestinal</u> Atonía gástrica Diarrea, posprandial y nocturna <u>Alteraciones de la función genitourinaria</u> Parálisis vesical Vaciamiento vesical incompleto Disfunción eréctil Eyaculación retrógrada <u>Compromiso de los nervios craneanos</u> Parálisis de los nervios extraoculares Alteración de las respuestas pupilares Trastornos de los sentidos especiales

Libro: *Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual.*

La neuropatía es la complicación de la DM que más afecta a la calidad de vida de los pacientes (11); la mayoría de ellos la desarrolla tarde o temprano, aunque su frecuencia es mayor conforme la enfermedad avanza. Es una complicación silenciosa, pero cuando se presentan síntomas, éstos suelen ser incapacitantes porque traducen daño extenso y avanzado.

Neuropatías somáticas. La forma más frecuente de neuropatía periférica está representada por una polineuropatía simétrica distal en la que la alteración funcional presenta una distribución denominada “en medias y guantes” por afectar sobre todo a los extremos de las extremidades superiores e inferiores. En general se observa un compromiso sensitivo somático bilateral y simétrico inicial asociado con disminución de las percepciones vibratorias, algica y térmica, sobre todo en las extremidades inferiores. Además de provocar diversos inconvenientes asociados con la pérdida de las funciones sensitiva o motora, las lesiones del sistema nervioso periférico predisponen al desarrollo de otras complicaciones en el paciente diabético. La pérdida de la sensación táctil y posicional aumenta el riesgo de caídas. La disminución de la percepción de la temperatura y el dolor aumenta el riesgo de quemaduras y lesiones graves de los pies (pie diabético). La neuropatía diabética dolorosa afecta las neuronas somatosensitivas que conducen los impulsos algicos. Este trastorno se asocia con hipersensibilidad táctil superficial y en raros casos con una sensación de “ardor” intensa, sobre todo durante las noches, que puede incapacitar al paciente tanto física como psicológicamente. [\(12\)](#)

Neuropatía autonómica. Las neuropatías autonómicas comprenden trastornos funcionales de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Estos trastornos pueden acompañarse de alteraciones de la función vasomotora, disminución de las respuestas cardíacas, alteraciones de la motilidad del tracto gastrointestinal, evacuación vesical incompleta y disfunción sexual. Las alteraciones de los reflejos vasomotores pueden provocar mareos y síncope al pasar del decúbito dorsal a la posición erecta. El vaciamiento incompleto de la vejiga predispone a la estasis urinaria y la infección vesical, y aumenta el riesgo de complicaciones renales.

En el hombre, la interrupción de las vías nerviosas sensitivas y autonómicas puede acompañarse de disfunción sexual. La diabetes es la principal causa fisiológica de disfunción eréctil, la cual se observa en ambos tipos de diabetes. De los 7,8 millones de hombres con diabetes en los EE.UU., 30 a 60% padecen disfunción eréctil. [\(13\)](#)

COMPLICACIONES CRÓNICAS – MACROVASCULARES

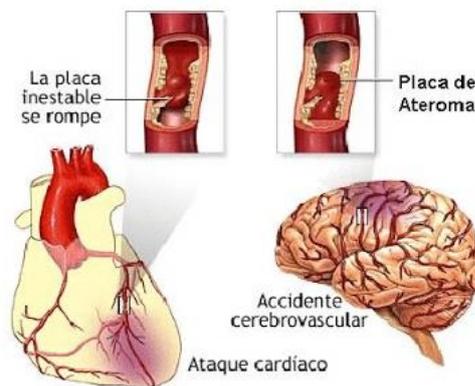
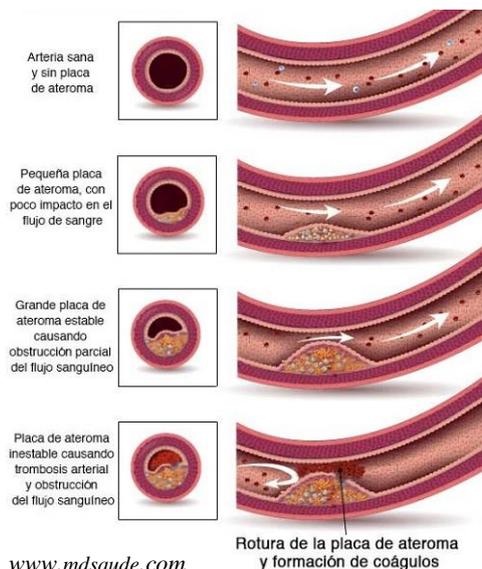
La enfermedad vascular puede afectar a todos los vasos sanguíneos del cuerpo. Las arterias afectadas del corazón pueden conducir en primer lugar a dolor en el pecho, a una angina o incluso a un ataque cardíaco. Las arterias bloqueadas en las piernas pueden provocar problemas con la circulación y la capacidad de caminar. Y las arterias bloqueadas en el cerebro pueden llevar a un AIT (ataque isquémico transitorio) o ACV.

La enfermedad vascular es de dos a cuatro veces más común en la gente con diabetes. Es causada por el endurecimiento y obstrucción de las arterias (aterosclerosis). Este hecho es más frecuente en diabéticos, de aparición más temprana y con lesiones arteriales más severas, ya que, cuando la glucosa en sangre está alta de forma crónica, se ven alteradas las paredes internas de los vasos sanguíneos, lo que disminuye su elasticidad. Los niveles de azúcar elevados en sangre también causan aterosclerosis al promover la formación de placas. La alta presión sanguínea, el colesterol y los triglicéridos altos, y fumar incrementan adicionalmente este riesgo. Hasta el azúcar en sangre incrementada moderadamente (como en la prediabetes) incrementa el riesgo de enfermedad cardíaca. (14)



Blogspot: bohemiandapples. "Adaptaciones y alteraciones del sistema cardiovascular".

La placa de ateroma que se forma gradualmente produce una disminución del diámetro vascular, a este estrechamiento se le denomina estenosis. Según evoluciona la formación de la placa de ateroma, disminuye la velocidad de circulación de la sangre a través de las arterias de la zona afectada, lo que ocasiona un estado de isquemia por falta de oxígeno y nutrientes en ese tejido. Ésta puede producirse por trombosis, es decir la obstrucción "in situ" de la luz vascular por la formación de un coágulo de sangre en el interior del vaso sobre la placa ateromatosa. O bien de manera distal por embolia o fragmentación del trombo que viaja por el torrente sanguíneo.



En caso de estenosis por crecimiento lento de la lesión se producirá un síndrome isquémico crónico (angina de pecho, claudicación intermitente, accidentes encefálicos isquémicos transitorios). Cuando se produce la trombosis o embolia, se instalará un cuadro agudo: infarto de miocardio, infarto encefálico o gangrena distal del miembro inferior.

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

La enfermedad arterial coronaria (EAC) se trata de la enfermedad cardiovascular más común. La EAC y sus complicaciones, tales como la arritmia, la angina de pecho y el ataque cardíaco, son importantes causas de muerte en los pacientes diabéticos. La causa más frecuente de EAC es la aterosclerosis dentro de las arterias que riegan el corazón.

La formación de una placa de ateroma comienza en la capa más interna de la arteria. El exceso de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) en el torrente sanguíneo se incrusta en la pared de la arteria. En respuesta, los monocitos llegan al sitio de la lesión, se adhieren y el cuerpo formado es llevado al interior de la pared de la arteria por las quimioquinas. Una vez dentro, se apiñan, y se forman las “células espumosas” reunidas en la pared del vaso sanguíneo formando un cúmulo de grasa. Este es el inicio de la formación de la placa de ateroma (placa vulnerable). Esta capa se inflama por la conversión de los monocitos en macrófagos. Si no hay muchas lipoproteínas, los macrófagos captan todas las que se han oxidado y se modera la reacción inflamatoria; sin embargo, si son muchas los macrófagos se transforman en las células espumosas antes citadas.

Se han identificado dos tipos de placa: placa dura y placa vulnerable.

Las células espumosas acaban rompiéndose y forman una masa de macrófagos muertos, colesterol, ácidos grasos, triglicéridos y restos de las lipoproteínas, que unido a la inflamación local de la íntima, reduce mucho la luz de la arteria, lo que técnicamente se conoce como estenosis. Esto, sumado a la aparición de colágeno en el punto de lesión, que atrapa la masa formada, es lo que acaba formando la placa dura.

Si se acumula placa dura en las arterias que riegan el corazón, el flujo sanguíneo disminuye o se interrumpe. Esto disminuye la cantidad de oxígeno que llega al corazón, lo cual puede ocasionar un ataque cardíaco.

Sin embargo, las placas de ateroma más peligrosas son las más pequeñas porque son las más inestables. La placa vulnerable son monocitos cargados de LDL, es una sección inflamada de una arteria que puede romperse. Esto puede dar lugar a la formación de un coágulo sanguíneo que puede ocasionar un ataque cardíaco.

Enfermedad arterial periférica

Se trata de un conjunto de síndromes, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores.

FORMAS CLÍNICAS	CUADRO CLÍNICO
Claudicación intermitente	Dolor en los músculos de la pierna tras caminar una determinada distancia. Es grave si aparece tras andar una distancia menor de 150 metros.
Dolor en reposo	Dolor en reposo o por la noche. Es frecuente la coexistencia de arteriopatía y neuropatía. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Predominio de componente isquémico: pie frío, pálido y aumenta el dolor con la elevación del mismo. ➤ Predominio de componente neurológico: pie caliente, insensible y a veces con subedema.
Gangrena seca	Ulceración y/o gangrena en el primer dedo del pie. Buscar lesiones vecinas que puedan infectar el área necrótica.

Se denomina **pie diabético** a una alteración clínica de origen neuropático (afectación en los nervios) e inducida por la hiperglucemia (azúcar alto), en la que con o sin coexistencia de isquemia (falta de riego sanguíneo), y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie.

El paciente diabético es más susceptible a la infección, ya que la mayoría de diabéticos de larga evolución están inmunológicamente deprimidos. La infección no es la responsable de la aparición de las lesiones, pero si interviene en la evolución de las mismas una vez aparecidas.

La mayor sensibilidad de los pacientes diabéticos a la infección se debe a diferentes causas:

- Ausencia de dolor, que favorece el desarrollo de una celulitis extensa o de un absceso.
- La hiperglucemia, que disminuye las defensas del organismo.
- La vasculopatía, que compromete la irrigación y el aporte de oxígeno.

La prevención de úlceras es básica para un paciente con diabetes, ya que de ésta depende el evitar futuras complicaciones; para ello se deben de llevar ciertas medidas y evaluaciones: inspeccionar el estado de la piel y de las uñas cada cierto tiempo, explorar la sensibilidad de las extremidades y los posibles signos y síntomas de neuropatía autonómica (sequedad, menos sudoración) y motora (debilidad y atrofas musculares) que origina "dedos en garra" y ausencia de reflejos tendinosos.

Enfermedad vascular cerebral (EVC)

Comprende un conjunto de trastornos de la vasculatura cerebral que conllevan a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro, con la consecuente afectación, de manera transitoria o permanente, de la función de una región generalizada del cerebro o de una zona más focal, sin que exista otra causa aparente que el origen vascular. Puede ser causada por la oclusión de la luz por embolia o trombosis, ruptura de un vaso, una alteración de la permeabilidad de su pared, o aumento de la viscosidad u otro cambio en la calidad de la sangre que fluye a través de los vasos cerebrales.

La enfermedad cerebrovascular trae como consecuencia procesos isquémicos (de falta de sangre) o hemorrágicos (derrames), causando o no la subsecuente aparición de sintomatología o secuelas neurológicas. Por lo tanto, hay dos tipos principales de accidente cerebrovascular:

Accidente cerebrovascular isquémico:

Ocurre cuando un vaso sanguíneo que irriga sangre al cerebro resulta bloqueado por un coágulo de sangre. Esto puede suceder de dos maneras:

- Se puede formar un coágulo en una arteria que ya está muy estrecha. Esto se denomina accidente cerebrovascular trombótico.
- Un coágulo se puede desprender de otro lugar de los vasos sanguíneos del cerebro, o de alguna parte en el cuerpo, y trasladarse hasta el cerebro. Esto se denomina embolia cerebral o accidente cerebrovascular embólico.

Accidente cerebrovascular hemorrágico:

Ocurre cuando un vaso sanguíneo de una parte del cerebro se debilita y se rompe. Algunas personas tienen defectos en los vasos sanguíneos del cerebro que hacen que esto sea más probable. Estos defectos pueden incluir: aneurisma y malformación arteriovenosa (MAV).

Los síntomas dependen de qué parte del cerebro esté dañada. Es posible que una persona no se dé cuenta de que ha tenido un accidente cerebrovascular, la mayoría de las veces los síntomas se presentan de manera súbita y sin aviso. Pero, los síntomas pueden ocurrir intermitentemente durante el primero o segundo día. Por lo general son más graves cuando el accidente cerebrovascular acaba de suceder, pero pueden empeorar lentamente.

La atención médica a los pacientes afectados súbitamente por la enfermedad cerebrovascular debe ser urgente y especializada, preferiblemente dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas.

6. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta lo anterior, la importancia de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes se pueden manifestar de diferente forma: la retinopatía diabética es la principal causa de la ceguera en adultos diabéticos y sin embargo la evidencia de esto no es manifiesta hasta que no hay reversión; la nefropatía diabética es el motivo fundamental de enfermedad renal terminal, la cual conducirá a la diálisis o al trasplante renal, antes de llegar a esta etapa se deben realizar los análisis y pruebas pertinentes para controlar la evolución del paciente; el mayor porcentaje de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores se produce en personas diabéticas por lo que hay que controlar las complicaciones que pueden surgir debido a heridas o úlceras y también las debidas al mal transporte de oxígeno y nutrientes en sangre y al retorno de ésta; a su vez la diabetes incrementa de dos a cuatro veces la muerte por enfermedad cardiovascular debido a los problemas asociados a la formación de placas de aterosclerosis y disminución del calibre de los vasos sanguíneos por lo que hay que tener especial cuidado en pacientes con hipertensión, patología cardiovascular o algún episodio isquémico anterior.

Por todas las complicaciones mencionadas, la diabetes representa un problema sanitario y socio-económico de gran importancia a nivel mundial, afectando recientemente a población cada vez más joven. Los profesionales de la salud deben trabajar unidos para conseguir un diagnóstico precoz, prevenir riesgos y disminuir las complicaciones que conlleva esta enfermedad.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con elevada morbimortalidad. Sin embargo, su diagnóstico temprano y la prevención de los factores de riesgo asociados (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, tabaquismo), retrasan la aparición de las complicaciones crónicas y todos los riesgos que conllevan, promoviendo una calidad de vida más saludable de los pacientes diabéticos. El control de la glucemia preprandial y postprandial de la población, así como el hábito del ejercicio diario puede disminuir notablemente la preocupación del paciente, por lo que se debe concienciar al ciudadano de todas las ventajas que trae consigo una vida saludable.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

J. Luis PA. Fisiopatología del metabolismo de los glúcidos. Manual de patología general. 6ª edición. Barcelona (España): Elsevier Masson; 2006. P. 551-561.

Safak G, Julie A. Kuenzi, G.M. Diabetes mellitus y síndrome metabólico. CM Porth. Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. 7ª edición. Panamericana; 2006. P. 986-1014.

R. Simón Canonge y C. Hernández Pascual. Microangiopatía diabética. Retinopatía diabética. Patogenia, clínica y tratamiento. Jara Albarrán. Endocrinología. 2ª edición. Panamericana; 2010. P. 665.

- (1) Federación Internacioanl de Diabetes, Atlas de la diabetes, 6ª edición.
- (2) Krolewski AS, Warren JH, Freire BS. Chronic complications of diabetes. Epidemiology or late diabetic complications. Endocrinol Metabol Clin North Am; 25; 217-2412 (1996).
- (3) Costilla EI, Pedro César Cantú Martínez. Años de vida productiva perdidos por complicaciones crónicas de diabetes mellitus en población económicamente activa. RESPYN Revista Salud Pública y Nutrición. Vol 4, No.2. Abril-Junio 2003.
- (4) Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. Diabetes 1990; 39: 1315-19.
- (5) Van Tilburg J, Van Haeften, Timon W, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2. J Med Gen 2001;38(9): 569- 578.
- (6) Ravussin E, Valencia M, Esparza J, Bennett P, Schulz L. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. Diab Care 1994; 17(9):1067-1074.
- (7) She J, Marron P. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes:linkage, disequilibrium and functional analyses. Curr Opin Immunol 1998; 10: 682-689.
- (8) La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. Emilia N. Cohen Sabban Servicio de Dermatología. Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari. Buenos Aires. Argentina.
- (9) American Diabetes Association. (2004). Diabetic retinopathy. Diabetes Care 27 (Suppl. L), S84-S87. Aiello L.P., Gardnet T.W., King G.L. (1998). Diabetic retinopathy (Technical Reviw) diabetes Care 21, 143-156.
- (10) Antonio Dubravcic. Enfermedades del riñón. Noviembre-2008.
- (11) Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. Value Health 2001;4 (5):392-400.
- (12) Vinik A.I. (1999). Diabetic neuropathy: Pathogenesis and therapy. American Journal of Medicine 107(Suppl. 2B). 175-26S.
- (13) AACE Male Sexual Dysfunction Taskforce. (2003). AACE medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem – 2003 update. Endocrine Practice 9, 77-95.
- (14) Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco. UCSF. <https://dte.ucsf.edu/es/>