

# DIABETES MELLITUS

---

NON O DIXO: A primeira vez que se utilizou a **insulina** para tratar a diabetes foi o 11 de xaneiro de 1922. Este primeiro tratamento foi nun neno de 14 anos, Leonard Thompson, pero tivo problemas porque lle causou unha importante reacción alérxica debido a que a insulina empregada era de mala calidade. No ano **1923**, empezouse a utilizar de forma segura. Billy Leory foi o segundo neno tratado con insulina.

Antes de saber que a Diabetes Mellitus estaba causada por unha carencia relativa ou absoluta de insulina e que o aporte esóxeno da mesma permitía que os pacientes puidesen levar unha vida completamente normal, había unha elevada taxa de mortalidade entre os nenos que padecían esta enfermidade. Falecían de inanición (de sede e fame), porque se pensaba que a solución era non darlles de comer. Como consecuencia do descubrimento da insulina, Charles Best recibiu o Premio Nobel de Medicina.

## 1. CONCEPTO

A diabetes mellitus é unha síndrome, máis que unha enfermidade: **é un trastorno metabólico caracterizado pola resistencia á acción da insulina, deficiencia (absoluta ou relativa) na secreción de insulina ou ambos (é dicir, sen resistencia absoluta ou relativa á insulina non hai diabetes).** A principal manifestación bioquímica é a hiperglicemia, pero tamén se asocia a trastornos no metabolismo dos lípidos, das proteínas e na mitose celular, xa que a insulina é a principal hormona anabólica do corpo humano.

É importante matizar os conceptos de resistencia á insulina e déficit de insulina, porque non todas as persoas con resistencia á insulina (por exemplo, persoas obesas) padecen de diabetes. **A DM non se cura.**

## 2. PREVALENCIA DA DIABETES

A partir dos 50 anos a prevalencia aumenta, de xeito que preto do 20% das persoas de 50 anos son diabéticas. Non hai grandes diferenzas entre homes e mulleres.

A prevalencia mundial de **diabetes** en 2019 é do 9,3% (463 millóns de persoas). Prevése que aumentará ó 10,2% (578 millóns) para 2030 e ó 10,9% (700 millóns) para 2045. Este número é maior nas zonas urbanas (10,8%) que nas rurais; (7,2%) e nas zonas de ingresos altos (10,4%) que nos países de ingresos baixos (4,0%), porque está relacionada coa obesidade. Porén, *unha de cada dúas (50,1%) persoas que viven con diabetes non o saben.*

A prevalencia mundial de **intolerancia á glicosa** é do 7,5% (374 millóns) e prevése que alcance o 8,0% (454 millóns) para 2030 e o 8,6% (548 millóns) para 2045, fundamentalmente polo aumento da obesidade no mundo.

Conclusións: uns 500 millóns de persoas viven con diabetes en todo o mundo e se prevé que o número aumente nun 25% en 2030 e nun 51% en 2045.

### 3. CLASIFICACIÓN

- DIABETES MELLITUS TIPO 1

**A. autoimune**

**B. non autoimune**

*O que define o subtipo A é a presenza de autoanticorpos específicos da diabetes, pero o feito de non atopalos non exclúe que se trate dun trastorno autoimune. Polo tanto, Araújo considera esta división un pouco ficticia, e que a diabetes tipo I, haxa ou non autoanticorpos, SEMPRE é autoimune.*

- DIABETES MELLITUS TIPO 2 (a máis frecuente, con diferenza)
- DIABETES GESTACIONAL
- OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MELLITUS (por exemplo, inducida por fármacos como os glicocorticoides)

#### 3.1. DM TIPO 1

É un trastorno autoimune (asóciase ou pode estar asociado con outros trastornos autoimunes órgano-específicos) que se caracteriza pola **destrución autoimune das células beta dos illotes pancreáticos por infiltración linfocitaria** (insulite), puidendo detectar anticorpos na seroloxía ou non:

- A: (autoimune): identifícanse os marcadores de autoinmunidade como o **anti-GAD** e **anti-IA-2** (cando están elevados temos certeza de que hai diabetes de tipo 1A).
- B: (NON autoimune): Destrución das células beta do páncreas, ausencia de marcadores de autoinmunidade e propensión á cetose.

A DM de tipo 1 soe aparecer en **nenos e mozos**, habitualmente en persoas menores de 30 anos, por iso antes se denominaba diabetes infanto-xuvenil. Non obstante, hoxe en día se considera un concepto obsoleto, xa que tamén a podemos atopar en persoas maiores. A súa aparición é de xeito brusco (días ou meses).

É característico que aparezan **corpos cetónicos no sangue**, é dicir, unha **tendencia á cetose** ou cetoacidose, porque son individuos cun déficit absoluto de insulina [EXAME]. Isto é raro que se produza noutros tipos de diabetes porque teñen certo grado de reserva pancreática, é dicir, certa capacidade para segregar insulina.

#### 3.2. DM TIPO 2

É un trastorno **polixénico e multifactorial** onde converxen diferentes graos de resistencia á insulina, deficiencia secretora e aumento da produción hepática de glicosa (PHG), que conducen a un estado hiperglicémico **sen tendencia á cetose** [EXAME], aínda que pode suceder en pacientes moi insulínopénicos en situacións de estrés importantes como unha sepsis. É o tipo de diabetes **máis frecuente (máis do 90% de todos os casos de diabetes)**, e a prevalencia estase a incrementar co paso dos anos debido á maior prevalencia da obesidade.

Non se coñecen os xenes causantes, pero o principal factor ambiental implicado é a **obesidade**: é raro que unha persoa con DM II non sexa ou fora obesa. Porén, *non todas as persoas obesas desenvollean DM, ten que haber unha predisposición*. Sobre unha situación de resistencia á insulina vaise a producir inicialmente unha resposta compensadora aumentando a secreción de insulina. Nos estádios iniciais da enfermidade, os niveis de

glicosa son normais, pero os niveis de insulina están elevados. Chegará un punto no que pola elevación da glicosa e dos ácidos graxos, que teñen unha acción tóxica sobre as células beta pancreáticas (xunto con outras alteracións como o depósito de amiloide), se produza o fallo na secreción de insulina.

Os dous mecanismos patoxénicos que darán lugar á **SÍNDROME HIPERGLICÉMICA** son:

### 3.2.1. RESISTENCIA Á INSULINA

A resistencia á insulina está mediada fundamentalmente polo exceso de ácidos graxos libres, aínda que existen outros mecanismos, como a acción de adipocitocinas. Na diabetes tipo II, prodúcese por **defectos ou alteracións pos-receptor**.

Cando se une a insulina ó receptor, iníciase unha cascada de fosforilacións que favorecen o desprazamento do transportador **GLUT4** (o máis importante da glicosa) dende o aparato de Golgi á membrana, e capta a glicosa. Nesta ruta, tanto a resistencia á hormona coma a influencia das distintas adipocitoquinas liberadas, poden provocar unha deficiencia na transdución dos sinais implicados en dito mecanismo. Así, impedírase a expresión do transportador GLUT na membrana da célula e, como consecuencia, a insulina non poderá entrar nas mesmas. Isto vai provocar unha *diminución no consumo periférico de glicosa* e un *aumento na produción hepática* da mesma, o cal aumenta a glicemia.

É importante destacar que a resistencia á insulina pode producirse por **mutacións no receptor**, de forma que, aínda que a insulina se una, non será eficaz. Isto só se dá nunha moi pequena porcentaxe, por exemplo, na Síndrome de Donohue (“síndrome do Leprechaun”) ou na Síndrome de Rabson-Mendenhall. Tamén podería suceder que existira unha **mutación no xene que codifica para a insulina** e que, polo tanto, esta non se una ó receptor, o cal é bastante raro (*estas síndromes non as vai preguntar porque son casos moi excepcionais*).

### 3.2.2. FRACASO DO PÁNCREAS

A primeira proteína que se mediu cando se deseñou por primeira vez, nos anos 60, o **radioinmunoensaio** (primeira técnica empregada para medir proteínas no sangue) foi a insulina. A sorpresa foi que se atoparon niveis normais ou elevados de insulina nos pacientes diabéticos.

**Soamente coa resistencia á acción da insulina non é suficiente** para que se desenvolva a diabetes, é necesario que haxa certo grado de **insulinopenia**. Iso sucede progresivamente porque a elevación mantida de *glicosa e ácidos graxos libres* ten un efecto tóxico sobre as células beta pancreáticas. A medida que avanza o proceso, isto da lugar ó fracaso pancreático, de tal xeito que un suxeito cunha DM2 que inicialmente presentaba hipersulinemia (como resposta compensadora á resistencia a insulina) pasa a ter una insulinopenia.

A medición do **péptido C** (indicador da cantidade de insulina endóxena) é útil para a diferenciación entre a DM1 e 2; xa que na primeira, como non hai produción insulínica, estará por debaixo dos mínimos; mentres que no tipo 2 estará elevada ou dentro dos parámetros razoables.

É importante recordar que **a cetoacidose é excepcional na DM2**, posto que sempre que exista unha mínima cantidade de insulina, non se producirá nin unha cetose nin unha alteración do equilibrio ácido-base significativa.

## 3.3. DIABETES XESTACIONAL

Trátase dun trastorno do metabolismo da glicosa que **aparece durante o embarazo e desaparece despois**. Se non se revirte é porque xa se padecía diabetes antes pero non fora detectada. Incluso nestas mulleres, que

tras o parto deixan de ter diabetes xestacional, o risco de acabar desenvolvendo diabetes mellitus no futuro é do 30-60%. Este tipo prodúcese porque no embarazo hai unha situación prodiabetóxena de **exceso de hormonas anti-insulares** (fundamentalmente o cortisol, que bloquea a acción da insulina), sendo necesario tamén que exista predisposición xenética e ambiental (novamente, as mulleres obesas teñen máis risco).

Neste caso, áchase durante a proba de Screening de diabetes, que se fai entre as semanas 23-28 de xestación, cando aparece o azucre alto. A DX ten como condición que despois de dar a luz desaparece, porque a sobrecarga de hormonas contra-insulares se reduce.

*NOTA: Cando un feto está sometido a altos niveis de glicosa pola hiperglicemia materna aumenta moito a súa produción de insulina. Tendo en conta que esta é unha hormona implicada no crecemento, explícase ben o feito de que os fetos saian cun gran tamaño (**feto macrosómico**, de 4kg ou máis). Este, ademais, terá máis risco de padecer diabetes, como tamén o terán aqueles fetos de baixo peso procedentes de mulleres con DX.*

### 3.4. OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS

*NON HAI QUE SABELO*

- **Defectos xenéticos da función da célula beta:**

- Cromosoma 20q, HNF-4a (MODY1)
- Cromosoma 7p, glucokinase (MODY2)
- Cromosoma 12q, HNF-1a (MODY3)
- Cromosoma 13q, insulin promoter factor (MODY4)
- Cromosoma 17q, HNF-1b (MODY5)
- Cromosoma 2q, Neurogenic differentiation 1 b-cell e-box transactivator 2 (MODY 6).
- DNA Mitochondrial (muy raro)
- Outros

- **Defectos xenéticos na acción da insulina:**

- Resistencia á insulina tipo 1
- Leprechaunismo: os nenos saen con cara de trasno irlandés, orellas grandes, morren nun ano.
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- Diabetes Lipoatrófica
- Outros

*Dende un punto de vista etiolóxico, as primeiras tres enfermidades son o mesmo, cun pronóstico moi malo, pero moi raras.*

- **Enfermidades do páncreas exocrino:**

*Queren os dixestólogos chamala diabetes 3C, pero simplemente é diabetes secundaria de fallo pancreático etc*

- Pancreatitis
- Trauma/pancreatectomía
- Neoplasia
- Fibrose quística
- Hemocromatose

- Pancreatopatía fibrocalculosa
- Outras
- **Inducidas por fármacos:**
  - Vacor
  - Pentamidina
  - Ácido nicotínico
  - Glicocorticoides
  - Hormona tiroidea
  - Diazóxido
  - Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos
  - Tiazidas
  - Dilantin
  - Interferón A
  - Outras
- **Infecciones:**
  - Rubeola congénita
  - Citomegalovirus
  - Outras
- **Endocrinopatías:**
  - Acromegalia
  - Síndrome de Cushing
  - Glucagonoma
  - Feocromocitoma
  - Hipertiroidismo
  - Somatostinoma
  - Aldosteronoma
  - Outros
- **Formas raras de diabetes de base inmune:**
  - “Stiff-man” syndrome
  - Anti-insulin receptor antibodies
  - Outras
- **Outros síndromes asociados con DM:**
  - S. Down
  - S. Klinefelter
  - S. Wolfram
  - Ataxia de Friedreich
  - Corea de Huntington
  - S. Laurence-Moon-Biedel
  - Distrofia miotónica
  - Porfiria
  - S. Prader-Willi
  - S. Turner

## 4. CONCEPTOS OBSOLETOS

Por unha parte, NON se debe denominar a DM **insulino-dependente** (para referirse á tipo 1) fronte á **non insulino-dependente** (tipo 2). Primeiramente, porque a definición dunha enfermidade debe basearse na etiología, non no tratamento. Ademais, a día de hoxe, aínda que a DM de tipo 1 é sempre insulino-dependente, a DM tipo 2 non sempre é insulino-independente. De feito, a maioría dos pacientes con DM2 ó final da súa vida acabarán necesitando insulina.

Por outra banda, non nos debemos referir á diabetes tipo 1 como **infanto-xuvenil** e á tipo 2 como **do adulto**. Se ben a DM tipo 1 preséntase habitualmente en xente nova (<30 anos), e a DM tipo 2 adoitaba afectar a persoas por enriba dos 40 anos, isto non é así actualmente, xa que podemos ver pacientes maiores con DM tipo 1, ou DM de tipo 2 en xente nova (o que está aumentando pola maior prevalencia de obesidade infantil).

## 5. DIAGNÓSTICO DA DIABETES

O diagnóstico da diabetes é **bioquímico** e para establecelo requírese a repetición das probas **dúas veces e en dous días distintos**, como mínimo. Utilízanse os seguintes parámetros (*destaca que isto SÍ hai que sabelo*):

	VALOR NORMAL	GBA	ITG	DIABETES MELLITUS
<b>GLICEMIA BASAL</b>	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl		>125 mg /dl
<b>GLICEMIA 2h SOG</b>	< 140 mg / dl		140-199 mg/dl	>199 mg/dl
<b>Hb A1c</b>				>6.5%

(Se se quere usar mmol/L, que é a notación internacional, en lugar de mg/dL, hai que dividir entre 18).

Como é unha enfermidade grave, nunca nos debemos conformar cunha soa análise. Sería suficiente con repetila unha vez ao cabo dun par de días/unha semana.

- **GLICEMIA BASAL:**

Mídese despois de 8-10 horas en xaxún (ayuno), pola mañá.

**Se a glicemia é >125 mg/dl**, estamos ante unha glicemia basal alterada (GBA), na que a persoa ten unha probabilidade aumentada de ser diabética; é dicir, é un cadro de **pre-diabetes**. Hai que ter en conta que con <150mg/dl non hai síntomas, o que explica que o 50% da poboación non sexa consciente de que ten diabetes.

**Se a glicemia é ≥200mg/dl** estamos ante unha **diabetes**, independentemente da hora do día ou de que se trate do período posprandial, pero sempre en, alomenos, dúas medicións distintas.

- **SOG: sobrecarga oral de glicosa**

Consiste en facer unha extracción sanguínea en xaxún, administrar 75g de glicosa (nun bebible que debe tomar en menos de 5 minutos), esperar 2 horas (sentado sen moverse, porque consume glicosa) e repetir a extracción de sangue. Considérase **normal** se a glicemia tras 120 minutos está **<140 mg/dl**, mentres que se é **>199 mg/dl**, será **diabético**. Se os valores están entre 140-199 mg/dl, falamos de intolerancia á glicosa (ITG) ou **pre-diabetes**.

É un estudo que se utiliza moi pouco, porque a solución é moi doce e desagradable e, ás veces, provoca náuseas.

Definimos a **pre-diabetes** coma unha situación de **GBA + ITG**, e condiciona que o individuo teña máis probabilidades de desenvolver diabetes mellitus no futuro.

- **Hb A1c**

A hemoglobina glicosilada é a fracción da Hb total que está unida á glicosa. Emprégase moito en Estados Unidos e é moi útil para o control da diabetes, xa que nos **indica os niveis de glicemia nos últimos tres meses**, polo que é case innecesario repetir a proba. Exprésase en porcentaxe, e considérase que un individuo ten un bo control glicémico se a hemoglobina glicosilada é <6%, sendo un valor normal de 4,5-5,6%. **Por enriba de 6,5%** considérase **diabético**. Entre 5,7-6,5 considérase **prediabetes**.

Por qué se establecen estes valores? Porque nos distintos estudos prospectivos en pacientes con DM1 viuse que a partir do 6% de Hb A1c se incrementa notablemente o risco de retinopatía (complicación microangiopática). Porén, tanto para a Asociación Americana de Diabetes coma para a Federación Internacional de Diabetes (en xeral, para todas as sociedades científicas), o punto de corte para a diabetes é o 7%, de forma xeral. Isto débese a que se se establece o 6%, implicaría ser moi agresivo no tratamento (o paciente padecerá moitas hipoglicemias). Polo tanto, establecemos o **punto de corte en 6,5%**.

É importante saber que a maior control glicémico, maior risco de hipoglicemias, que poden chegar a comprometer a vida do paciente, xa que *o maior estrés que pode sufrir o ser humano é a hipoglicemia*, posto que se liberan gran cantidade de catecolaminas, hormona do crecemento, cortisol e glucagón. De feito, utilízanse os test de hipoglicemia para valorar a secreción destas hormonas.

## 5.1. DIAGNÓSTICO DA DIABETES XESTACIONAL

Ségúense as recomendacións da asociación americana de diabetes mellitus, que indican unha **sobrecarga oral de glicosa (75g)** con determinación de glicemia plasmática basal e despois de 60-120 minutos. Fanse entre as 24-28 semanas de xestación en mulleres non diagnosticadas de DM previamente.

Os criterios diagnósticos sinalan que hai unha diabetes xestacional cando a glicemia excede:

<b>Basal</b>	>92 mg/dl
<b>Tras 60'</b>	>180 mg/dl
<b>Tras 120'</b>	>153 mg/dl

Porén, estes parámetros fan que se diagnostique a unha gran cantidade de mulleres con diabetes xestacional, xa que soamente se require, por exemplo, unha glicemia basal de 93 nunha única medición. Por iso, aínda que para as pacientes é máis cómodo porque só teñen que facer unha proba, Araújo non está de acordo con este sistema, e recomenda que teñamos sentidíño, posto que en caso de ter diabetes, estaremos sometendo á muller a un estrés engadido.

Recomenda que se ten factores de risco (sobrepeso (so o feito de ter sobrepeso xa é un motivo de facelo), sedentarismo, familiar de primeiro grao con DM, HTA, historia previa con diabetes xestacional, HDL baixo, historia de enfermidade cardiovascular...), hai que facer unha proba da glicemia durante a primeira visita ó obstetra, seguindo os mesmos criterios que para persoas non embarazadas. Se os cumpre, padece una diabetes xestacional, pero se non, entón sí que lle faremos a proba de sobrecarga oral entre a semana 24-28.

Ata o 2011 realizábase o test de O'Sullivan, que consistía nunha sobrecarga con 50g de glicosa e a valoración da glicemia basal e aos 60 minutos. Se o resultado supera os 140mg/dl, considérase que a paciente está en risco e polo tanto realizaríase unha segunda sobrecarga con 100g nunha segunda proba de 3 horas, obtendo deste xeito dúas curvas de glicemia. O test de O'Sullivan é como un pre-screening, e se é positivo, faise a segunda curva. O cambio debeuse a que en EEUU o acceso ao sistema sanitario está moi condicionado polo nivel económico dos pacientes, e ademais parte da poboación de EEUU con este tipo de problemas ten poucos recursos, polo que moitas DX non eran diagnosticadas.

### 5.1.1. RECOMENDACIÓNS

- Buscar diabetes mellitus non diagnosticadas na primeira visita prenatal naquelas mulleres con factores de risco (vida sedentaria, sobrepeso, antecedentes familiares de diabetes, pertenza a un grupo étnico con risco aumentado como os afroamericanos ou latinos. Recordade que o estudo se fixo nos Estados Unidos) usando os criterios estándar.
- **Excluír DM persistente** en mulleres que tiveron unha DX nas semanas 6-12 de postparto.
- As mulleres cunha historia de DX deberían excluír a presenza de DM como mínimo cada 3 anos ó longo da súa vida; é dicir, é conveniente facer controis de glicemia cada 3 anos.

## 6. EPIDEMIOLOXÍA

Segundo os datos da Federación Internacional de Diabetes Mellitus, máis de **400 millóns** de individuos son diabéticos no mundo, superando as previsións que se fixeron no ano 2013. Isto supón que 1 de cada 11 adultos no mundo é diabético, e deles, a metade non o sabe, pois están sen diagnosticar por non padecer síntomas. Entre a poboación infantil hai 1 millón de nenos afectados, principalmente diabetes tipo 1. Ademais, a estimación para 2045 é que haberá 643 millóns de individuos con diabetes no mundo.

**Prevalencia:** 6% de individuos diagnosticados (10% incluíndo os non diagnosticados). O 95% padecen diabetes mellitus de tipo 2, relacionados coa epidemia de obesidade.

O custo mundial establécese en 850 mil millóns de dólares. En EE.UU. os custes sanitarios directos en 2013 foron de 174.000 millóns de dólares. Se incluímos os gastos derivados da falta de asistencia acádase unha cifra de millóns de dólares. O custo dun tratamento de 1 mes con insulina é de 1400 dólares en EEUU, e hai xente que morre de cetoacidose diabética porque os seguros non cobren os costes da insulina.

Antes habíamolos amputados por diabetes, e tamén por insuficiencia renal, pero hoxe en día é menos común.



## 7. FISIOPATOLOXÍA E CLÍNICA

### *Continuación da clase de diabetes Mellitus E3*

A presentación característica da DM denomínase clínica cardinal: **polidipsia, poliuria, polifaxia e adelgazamento**. Non obstante, non aparece en todos os diabéticos, porque hai que ter moi mal control metabólico para presentar todo este cadro, e a maioría dos diabéticos son tipo II, polo que non teñen ausencia total de insulina.

Nunha situación de hipoinsulinemia (absoluta ou relativa):

- **POLIFAXIA:** O dato máis característico é a diminución do consumo de glicosa polos tecidos insulino-dependentes, principalmente o fígado, o músculo e o tecido adiposo (aínda que non todos os tecidos son insulino-dependentes, como a medula adrenal e o intestino). Ao diminuír o consumo celular de glicosa, o individuo terá fame e comerá moito porque non incorpora nutrientes.
- **POLIURIA:** o azucre no sangue sube (hiperglicemia), xa que este non é transportado ó interior das células. Se se produce hiperglicemia  $>125$  mg/dl, supérase a capacidade de absorción de glicosa a nivel dos túbulos renais, polo que aparecerá glicosuria (glicosa en urina). Este exceso de glicosa produce diurese osmótica, é dicir, arrastra auga libre, o que condiciona a poliuria e deshidratación.
- **POLIDIPSIA:** A perda de auga por orina aumenta a osmolaridade plasmática, facendo que o individuo teña sede. *Un paciente diabético bebe moito porque ten abundantes miccións, non ao revés*. A nicturia é cando o paciente se ten que levantar de forma habitual polas noites para miccionar.
- **ADELGAZAMENTO:** Outras consecuencias da hipoinsulinemia son o incremento da lipólise (*a insulina é lipoxénica*) e a diminución da síntese proteica. Isto produce, en casos de diabetes cun moi mal control metabólico, perda de peso (que pode chegar á malnutrición grave se non se trata) e retraso na medranza. O aumento da lipólise favorece un incremento nos ácidos graxos libres, que o músculo non está preparado para recibir (ademais interfere co consumo de glicosa, exacerbando a resistencia). Estes ácidos graxos son transformados a VLDL, causando hipertrigliceridemia. Ao mesmo tempo, a diminución na síntese proteica reduce o número de receptores da LDL (Apo-C), orixinado hipercolesterolemia. Con isto, falamos dunha dislipemia heteróxena.

## 8. COMPLICACIÓNS DA DIABETES

### 8.1. AGUDAS

Non adoitan dar problemas.

- **Cetoacidose diabética:** acidose metabólica con unión GAP elevado. É case exclusiva da DM tipo 1 pola falta total de insulina. Ocorre en aproximadamente o 5% destes pacientes e presenta unha alta mortalidade.
- **Descompensación hiperosmolar:** hai hiperosmolaridade sen acidose metabólica. É a complicación máis característica da DM-2, sucédelle a un 20% dos casos, e ten unha mortalidade aínda máis alta ca anterior.
- **Hipoglicemia secundaria ao tratamento,** sexa por insulina ou por fármacos que favorecen a secreción da mesma (os máis potentes, pero pouco empregados na actualidade, son as sulfonilureas). É a causa máis frecuente de hipoglicemia e resulta moi molesta.

*NOTA: a osmolaridade efectiva refírese ao sodio, potasio e glicosa (non ten en conta a urea, como cando se calcula a osmolaridade total).*

### 8.1.1. CETOACIDOSE DIABÉTICA

É unha situación aguda, característica da diabetes tipo I, que aparece de forma brusca, sobre todo en individuos que deciden non administrarse insulina por algunha razón, ou en aqueles nos que esta cetoacidose é o cadro co que debuta a diabetes. Para que suceda tense que dar unha **insulinopenia grave**.

Cursa con náuseas, vómitos e clínica cardinal, e poden presentar dor abdominal e **fetor cetósico** (*o alento cheira a mazá*). É unha situación moi grave e de emerxencia médica, xa que se non se aplica tratamento inmediato en 24/48 horas provoca a morte.

O déficit de insulina, sumado a un aumento das hormonas contra-insulares (por unha situación de estrés físico ou emocional), produce unha inhibición ou diminución da acción de determinadas enzimas, como a fosfofructoquinasa-2, a piruvato-quinasa e o transportador GLUT4 (principal transportador de glicosa nas células), á vez que incrementa a fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. Esta situación produce unha **diminución da glicólise e un aumento da glicoxénese**. Isto, sumado á acción promotora da glicoxenolise por parte das hormonas contra-insulares (glucagón, GH, catecolaminas e cortisol) desemboca nunha **hiperglicemia cada vez maior**. Os pacientes presentarán glicemias de 800-900-1000 mg/dl, aínda que nalgúns xa se desencadena o cadro con valores máis baixos (400-500 mg/dl).

*Cal é o factor diferencial na cetoacidose, con respecto a descompensación hiperosmolar?*

Na cetoacidose fórmanse **cetoácidos** e, para que iso ocorra, ten que haber un déficit moi importante de insulina. Por iso é moi raro que se produza cetoacidose na DM2, porque sempre hai certa cantidade de insulina endóxena. Así, a maior parte das cetoacidoses prodúcense porque o individuo decide non poñerse a insulina.

A diminución da insulina e o aumento das hormonas contra-insulares favorecen o aumento da lipólise, aumentando a cantidade de ácidos graxos libres circulantes (FFA). Por outro lado, o glucagón actúa sobre a enzima carnitina palmitoil-transferasa I, que favorece o paso dos FFA cara o interior mitocondrial do hepatocito. Unha vez que os FFA están no interior da mitocondria, transfórmanse mediante una reacción de beta-oxidación en cetoácidos (corpos cetónicos).

Como consecuencia da acidose metabólica, e tendo en conta a gran hiperglicemia que presentan, estes suxeitos comezarán con hipotensión (por deshidratación) e taquicardia, seguido de obnubilación e coma (por depresión do centro respiratorio pola acidose), o que pode rematar na morte do paciente, polo que é preciso realizar controis continuos (cada hora, aproximadamente). Porén, se se trata, o paciente mellora moi rápido.

### 8.1.2. DIAGNÓSTICO

Ao aumentar os niveis de cetoácidos aparece, xunto coa clínica xa mencionada:

- **Acidose metabólica con GAP aumentado** (pH<7,30 sempre). O anión GAP está elevado polos cetoácidos (acetoacetato e beta-hidroxibutirato).
- **Cetonuria**: mínimo ten que presentar dúas cruces (++), porque calquera persoa non diabética en xaxún pode presentar cetoácidos en urina (ata unha cruz).
- **Hiperglicemia**: por enriba de 300 mg/dl, en xeral.

*NOTA: no xaxún prolongado prodúcese CETOSE (aumento da produción dos corpos cetónicos), pero NON CETOACIDOSE, posto que seguen producindo insulina e isto evita que se produza unha alteración do equilibrio ácido-base.*

## 8.2. CRÓNICAS

Prodúcese por unha afectación (un engrosamento) da membrana basal dos vasos sanguíneos. Nos capilares, conduce á isquemia e á formación de novos vasos fráxiles, que rompen con maior facilidade. A diabetes é un factor de risco para desenvolver aterosclerose, xunto co tabaquismo e a hipertensión mal controlada.

- **Macroangiopáticas** (afectan a grandes vasos):

- Cardiopatía isquémica.
- Ictus.
- Arteriopatía periférica.

- **Microangiopáticas** (afectan a capilares):

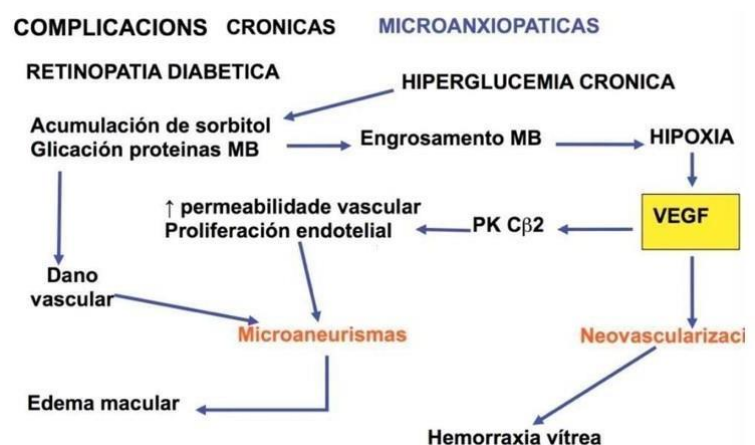
- Retinopatía diabética.
- Nefropatía diabética.
- Neuropatía diabética.
- Complicacións dermatolóxicas/cutáneas: candidiase (infección oral por fungos), dermatopatía diabética, bullose diabeticorum (ampolas de líquido serohemático).

### 8.2.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA

É a afección da retina por culpa da diabetes, e supón a **principal causa de cegueira** no mundo. O mecanismo fisiopatolóxico é o mesmo ca no resto de afeccións microangiopáticas: aumento do grosor da membrana basal dos capilares e alteración na súa estrutura que aumenta a permeabilidade (xa sexa na retina, nun capilar glomerular ou nas células de Schwann dos nervios). O exceso de glicosa no sangue produce un aumento dos AGE (produtos avanzados da glicación), do sorbitol, dos DAG e da fructosa 6-P.

Os mecanismos patoxénéticos que resultan da hiperglicemia crónica son a acumulación de sorbitol e a glicosilación das proteínas da membrana basal. Ambas producen un engrosamento de dita membrana, que leva a **hipoxia retiniana** (porque o capilar se estreita), a cal estimula o **VEGF** das células endoteliais dos vasos, favorecendo a neovascularización, é dicir, a formación de novos vasos sanguíneos, que se caracterizan por ser distorsionados e moi permeables, polo

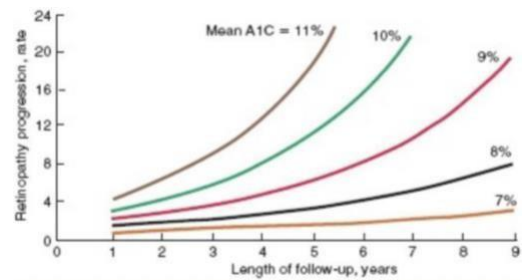
que é sinxelo que sangren. Esta hemorraxia prodúcese a nivel do humor vítreo, que perde a súa transparencia (hemorraxia vítrea). O VEGF, ademais, estimula a enzima PKC- $\beta$ 2, a cal aumenta a permeabilidade vascular e a proliferación endotelial.



Todo isto favorece a aparición de **microaneurismas** (dilatacións saculares nos capilares), que sumado ao aumento da permeabilidade, favorecen que saia líquido fóra do capilar, pasando ó intersticio da retina e producindo edema. A situación máis grave dáse cando isto ocorre a nivel da mácula, posto que é a rexión da retina onde se enfoca.

Na gráfica vemos a prevalencia da retinopatía diabética en función do control glicémico. É un proceso moi lento, pero sen marcha atrás, polo que poderemos retrasala, pero non curala, de aí que sexa tan importante o diagnóstico e o control mantido da glicemia.

Hai dous tipos de retinopatía diabética, nos que difire o que se observa no fondo de ollo:



- **NON PROLIFERANTE:**
  - **Microaneurismas.**
  - **Hemorraxias** intraretinianas.
  - **Exudado** algodonoso (un tipo de edema).
  - **Non hai neovasos**
- **PROLIFERANTE** (de menor a maior gravidade):
  - **Neovasos** de mala calidade, que poden romper con facilidade producindo hemorraxia vítrea. É o achado que caracteriza á retinopatía diabética proliferante.
  - **Hemorraxia vítrea:** pérdese a visión de forma súbita porque o medio transparente deixa de selo. Pódese reorganizar formando tractos fibrosos que van dende a retina ata o humor vítreo e tiran da retina provocando un desprendimento de retina.
  - **Fibrose**, que causa retracción e desprendemento de retina.

### 8.2.2. NEFROPATIA DIABÉTICA *(non explicado coa mesma extensión)*

É a **principal causa de insuficiencia renal crónica terminal** e mais de elevación da presión arterial. É un factor que incrementa a morbi-mortalidade relacionada coa DM, polo que é importante telo en conta á hora de valorar a un paciente.

Cabe destacar que vai da man da retinopatía diabética na DM1 (teñen os mesmos mecanismos, que é a desestruturación dos capilares), mentres que no tipo 2 pode aparecer de forma independente. De forma que se vén un paciente de DM1 con nefropatía diabética, ou ten datos de proteinuria, e non ten retinopatía diabética, podemos considerar, polo menos, que a causa da presenza de proteínas en urina pode obedecer a outras causas que non sexan a propia nefropatía diabética.

A hiperglicemia vai a provocar **proteinuria** por varios mecanismos:

- Favorece a **liberación de determinadas sustancias**, como factores de crecemento, angiotensina II, endotelina, produtos avanzados da glicosilación.
- **Alteración da microcirculación no glomérulo** inicialmente (aínda que despois avance ó túbulo), o que vai dar lugar á hiperfiltración e ó incremento de presión glomerular.
- Segundo vai avanzando, prodúcese **cambios estruturais no glomérulo** que acaban dando fibrose:

engrosamento da matriz extracelular, da membrana basal do glomérulo e expansión do mesanxio.

Todos estes mecanismos conducen a que a cápsula de Bowman se altere, de xeito que os poros se fan máis grandes, e como consecuencia pérdense proteínas pola urina, fundamentalmente **albúmina** (primeiro marcador de nefropatía). A medida que o proceso vai avanzando, os glomérulos vanse destruindo ata que se chega a unha situación de insuficiencia renal (é unha situación de non retorno, non podemos parala, pero si enlentece-la). Así, a albúmina é un marcador fiable de dano glomerular e, polo tanto, o anticipo dun fallo da función renal.

No caso da **DM tipo 2**, o tempo xoga en contra dos diabéticos. Normalmente, cando diagnosticamos a un paciente, este xa era diabético anos antes (ata 10-15 anos antes) e tiña a glicemia alta sen sabelo. Aos 10 anos do inicio da enfermidade, atópase nunha situación de microalbuminuria, pero é a partir dos 15 anos do inicio cando se agrava e comeza unha situación de macroalbuminuria.

Exemplo: Home de 70 kg cun filtrado glomerular de 120 ml/min (valor normal) e unha creatinina en plasma de 1. Ao comezo increméntase a taxa de filtrado (incluso estando xa en fase inicial da nefropatía diabética), posto que aínda ten suficientes nefronas: *nefropatía incipiente*. A partir de aquí é cando comeza a haber macroalbuminuria, é dicir, cando se empeza a deteriorar o filtrado glomerular, ó que se lle une unha elevación da creatinina plasmática ata chegar ao estadio final, arredor duns 25 anos tras o inicio da diabetes, que se corresponde habitualmente cun filtrado glomerular inferior a 10 ml/min: *insuficiencia renal*.

A albuminuria podémola medir de dúas formas: co cociente albúmina/creatinina obtido dunha única micción, ou coa orina de 24h. Os valores normais serían por debaixo de 30 mg (sexa nunha ou noutra medición); entre **30-300 mg** falamos de **microalbuminuria**; e por enriba desta cifra falamos de **macroalbuminuria**.

*Algúns aspectos diferenciais entre a diabetes tipo 2 e a nefropatía:*

Primeiro, a albuminuria pode estar presente ao inicio do diagnóstico de DM porque é unha enfermidade que xa vén de atrás e tarda tempo en ser diagnosticada. Entón, da mesma maneira que os pacientes que presentan retinopatía, algúns debutan cunha parálise do terceiro par, non é infrecuente que os que padecen albuminuria sufran un infarto renal por outra causa ou xa tiveran ese dano nos riles anteriormente. Tampouco é infrecuente a hipertensión, en parte porque xa hai dano renal ou ben porque con frecuencia son obesos.

No caso da diabetes tipo 2, podemos intuír que o paciente pode ter nefropatía diabética, pero a microalbuminuria predice menos fidedignamente que a diabetes tipo 1 a insuficiencia renal, en parte porque a proteinuria pode deberse a hipertensión, infeccións ou outras patoloxías.

### 8.2.3. NEUROPATÍA DIABÉTICA

Refírese ao dano ou enfermidade dos nervios periféricos, ben somáticos ou do sistema nervioso autónomo. O habitual é que o individuo presente **polineuropatía sensitivo-motora**, que afecta preferentemente aos nervios das extremidades inferiores de forma simétrica e cunha progresión caudo-cranial (dende a punta do pé ata a coxa ou “muslo”). Diferéncianse dous grupos de síntomas:

- **POSITIVOS:** Dor punzante, parestesia, formigueos, adormecemento, ardor.
- **NEGATIVOS:** Hipoestesia (pérdida da sensibilidade). Pode verse afectado un único nervio, e o máis frecuente é que sexa o III par (extraocular).

En canto a **neuropatía autónoma**, pode acontecer en calquera territorio inervado polo simpático ou o parasimpático (dixestivo, urinario...). Entre as manifestacións clínicas distinguimos, nos homes a disfunción eréctil, así como a vexiga neuróxena (orinan por rebosamento), diarreas (sobre todo nocturnas), dixestións

pesadas (polo difícil baleiramento gástrico), e perda da ritmicidade cardíaca (importante, xa que teñen máis predisposición a arritmias e maior risco de morte).

A neuropatía diabética é a gran olvidada, xa que é unha patoloxía para a que **non hai tratamento**.

#### 8.2.4. LESIÓNS CUTÁNEAS

**Pé de Charcot:** deformidade do pé (pérdese a bóveda) a causa da neuropatía. É un dos riscos da perda da sensibilidade, sumado a que a deficiente vascularización dificulta o tratamento. Haberá que amputalo, pois en 7 días prodúcese a perda da extremidade.

Outras lesións cutáneas que podemos atopar:

- **Candidiase de Muguet:** a súa presenza en adultos debe poñernos en alerta. Se non é diabético temos que facer un test de VIH (*en nenos, anciáns e persoas con antibiótico en principio non supoñen alerta*).
- **Ántrax:** foliculite masiva, rara de ver.
- **Necrobiosis lipoidea:** característica dunha diabetes moi mal coidada, polo que é moi pouco frecuente.
- **Dermopatía diabética** na rexión pretibial: máis habitual e menos grave.
- **Bullose diabeticorum:** vesículas con contido serohemático.

En canto ás secuelas por unha mala aplicación da insulina temos:

- **Lipohipertrofia:** dáse debido a que a insulina é un factor de crecemento que estimula aos adipocitos. Dificulta a absorción da insulina inxectada, polo que é importante rotar a zona onde se aplica e palpar antes de facelo. É frecuente pero normalmente leve.
- **Lipoatrofia:** trastorno inmunolóxico que consiste nunha infiltración linfocitaria do tecido adiposo e posterior destrución do mesmo. Se é grave cámbiase o lugar de inxección de insulina, pero é moi infrecuente.