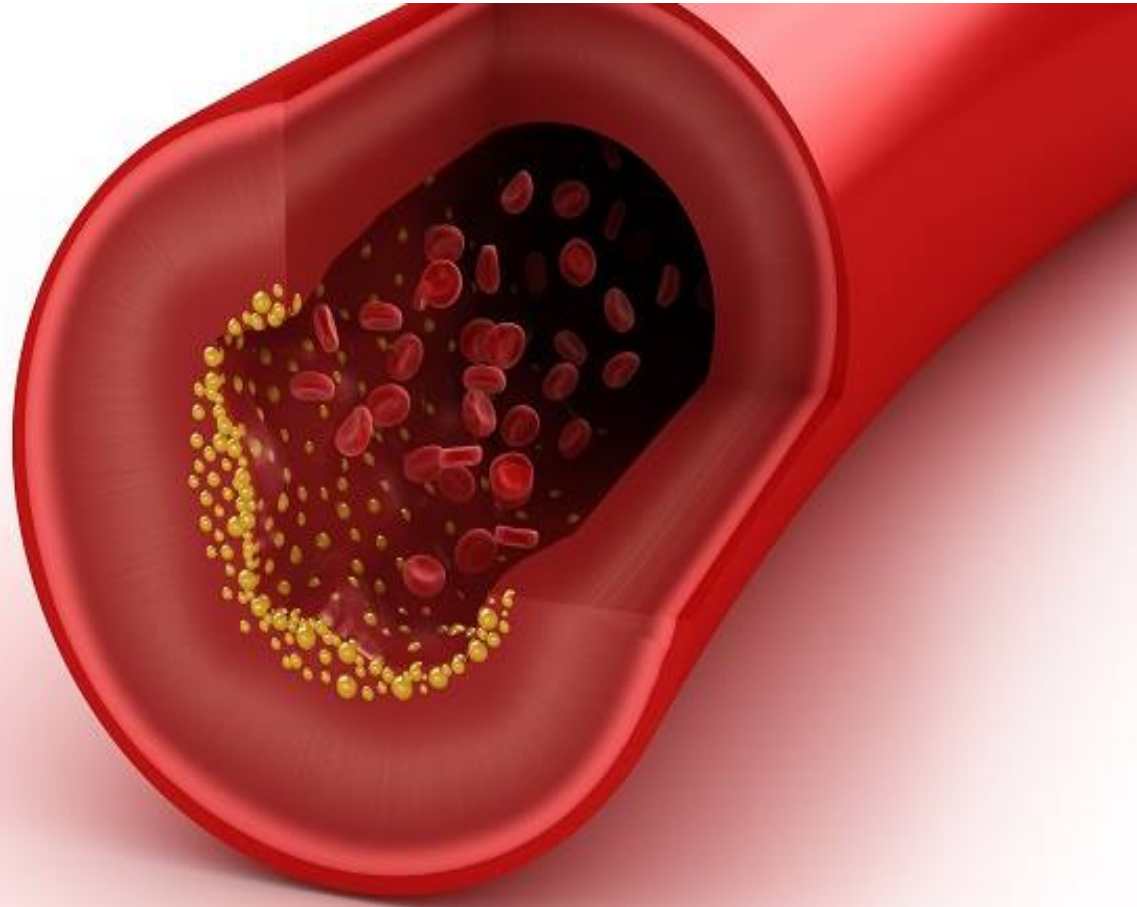


Módulo 5: Complicaciones de la diabetes mellitus

La Diabetes mellitus es un importante factor acelerador del daño arterial



Proceso de obstrucción arterial



Cualquiera sea la causa de la Diabetes mellitus (DM), la resultante será siempre una hiperglucemia crónicamente mantenida en el tiempo

Las posibles formas en las que el organismo puede lidiar exitosamente con esta hiperglucemia son pocas, y de efectividad limitada:

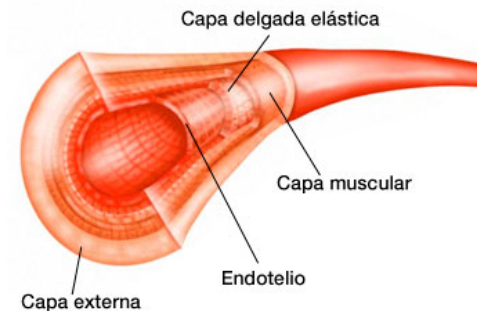
- ✓ La acumulación en la sangre de cantidades sin utilizar de glucosa puede conllevar a la conversión de las mismas en triglicéridos y su depósito en el tejido adiposo, de preferencia en el espesor de los órganos macizos (como el hígado) y los epiplones mayores
- ✓ La deposición de triglicéridos también puede ocurrir ectópicamente en el espesor del endotelio arterial

La deposición de triglicéridos en la placa ateromatosa endotelial no explicaría por sí sola el daño arterial que la DM causa...

- ✓ La hiperglucemia crónicamente mantenida desencadena un proceso de glucosilación no enzimática de las proteínas corporales y funcionales
- ✓ Dicha glucosilación contribuye al daño de las proteínas involucradas, y las “marca” para su catabolismo y consiguiente destrucción
- ✓ Si estas proteínas son las que recubren el endotelio, entonces el endotelio de un paciente diabético es agredido continuamente por residuos de glucosa que se incorporan a las proteínas que se expresan en las células que componen el endotelio arterial, las dañan, y las inhabilitan en sus funciones

El daño de las proteínas endoteliales conduce inevitablemente a la inflamación local y la aparición de endotelitis: un tercer factor de riesgo de daño arterial en el curso de la DM.

Los fenómenos inflamatorios locales dañan aún más la superficie endotelial, y crean las condiciones propicias para la aparición de fenómenos trombóticos que, de acumularse en el tiempo, culminarían en la oclusión de la luz arterial, y la supresión de la funcionalidad del vaso arterial, y con ello, del suministro de oxígeno y otros nutrientes hacia los tejidos distales al sitio de la oclusión.



La desregulación del metabolismo glucídico también conduce a la aparición de estados pro-oxidantes con la consiguiente hiperproducción de especies reactivas de oxígeno (EROS), las que, a su vez, agravan la inflamación local, la endotelitis, y complican la aterosclerosis

Una vez que la placa ateromatosa está instalada, tiene vida propia:

- ✓ La placa ateromatosa suele seguir creciendo mediante la incorporación de un número cada vez mayor de macrófagos cargados de triglicéridos y residuos de fibrina
- ✓ La placa de ateroma puede acumular calcio, lo que suprime la capacidad elástica de la arteria para responder a las diferencias de presión que se producen durante los ciclos alternantes de contracción-relajación del músculo cardíaco; y aumenta la fragilidad arterial
- ✓ Llegado un tamaño crítico, la placa fibrosada y calcificada se rompe, y sobreviene el daño macroscópico, que se manifestará según el órgano/sistema irrigado

Se ha de recordar que la placa ateromatosa se inicia con la colonización local y la acumulación de las células espumosas: macrófagos cargados de triglicéridos.

Daño arterioesclerótico
provocado por la Diabetes
mellitus

```
graph TD; A[Daño arterioesclerótico provocado por la Diabetes mellitus] --> B[Daños de la macrovasculatura]; A --> C[Daños de la microvasculatura];
```

Daños de la
macrovasculatura

Daños de la
microvasculatura

Daños de la microvasculatura
asociados a la Diabetes mellitus

Daños de los vasos
retinianos

Retinopatía
diabética

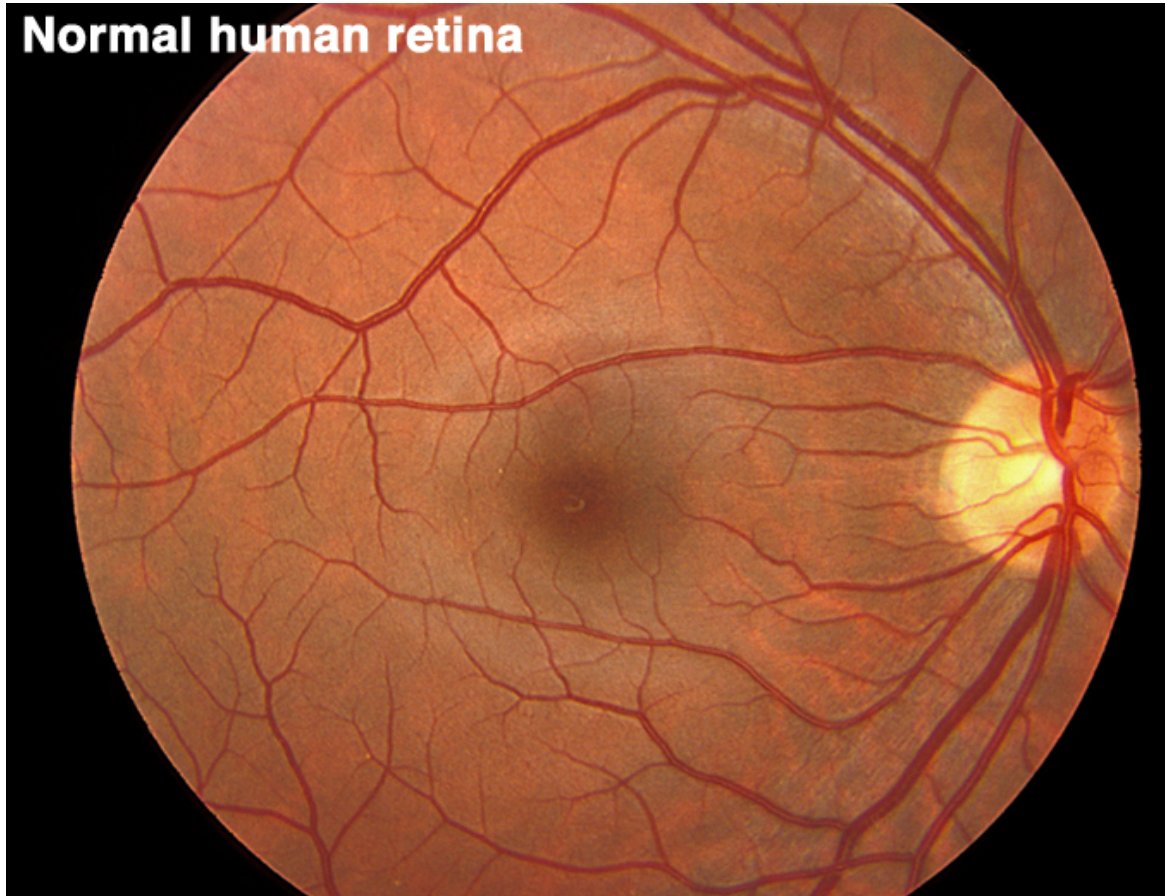
Daños de los vasos
renales

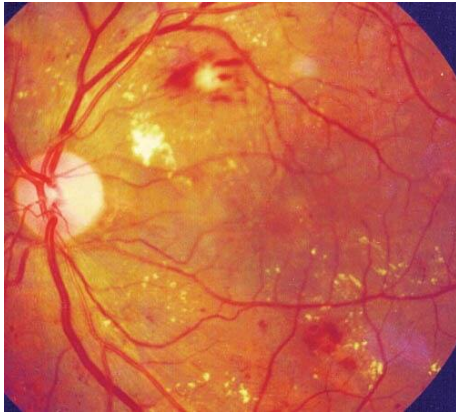
Nefropatía diabética

La retinopatía diabética

- ✓ La arterioesclerosis retiniana conduce inexorablemente a la ceguera y la pérdida de la visión
- ✓ La retinopatía diabética es una de las graves complicaciones de la DM, y una de las principales causas de ceguera en el mundo
- ✓ Solo por ser diabético, el paciente tiene un riesgo 25 veces mayor respecto de aquellos no diabéticos de sufrir retinopatía diabética, y evolucionar hacia la ceguera
- ✓ La retinopatía diabética suele afectar entre el 5 – 10 % de los pacientes diabéticos
- ✓ Se ha señalado que los pacientes DMT1 podrían exhibir un mayor riesgo que los DMT2 de sufrir de retinopatía diabética

Normal human retina

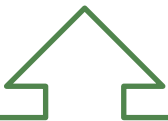




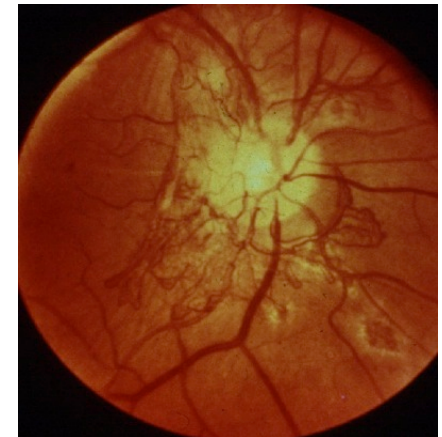
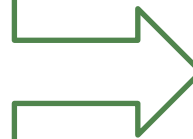
Retinopatía
diabética no
proliferativa



Retinopatía
diabética no
proliferativa



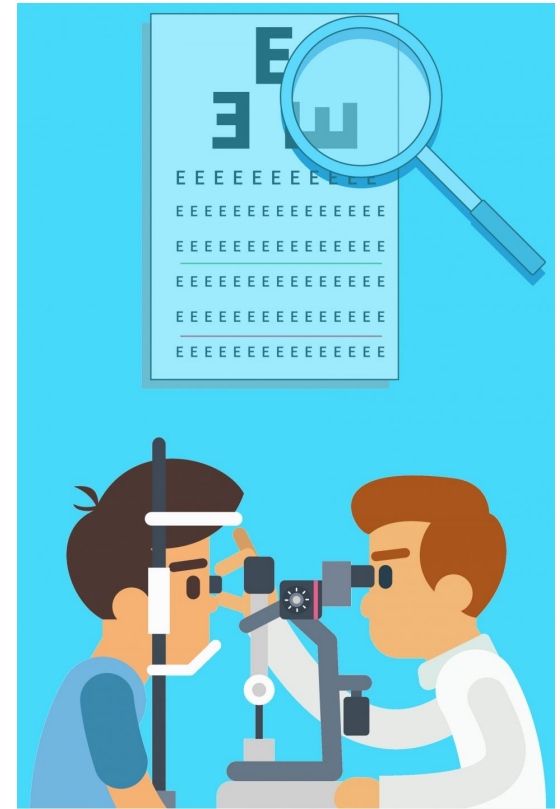
Retinopatía
diabética
proliferativa



La retinopatía diabética

- ✓ Se ha reportado en una serie de pacientes diabéticos mexicanos una prevalencia de la retinopatía diabética del 32 %
- ✓ En España esta cifra pudiera rondar entre el 7 – 11 %
- ✓ Se han reportado prevalencias superiores en el país en pacientes diabéticos que en el momento de la inclusión en el estudio se presentaron con HbA1c elevadas e hiperglicemias crónicas

El examen del fondo del ojo es un recurso altamente efectivo para medir la progresión del daño arterial en un paciente diabético



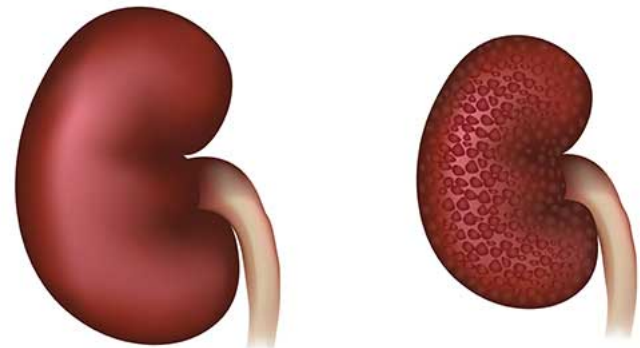
La nefropatía diabética

- ✓ Otra de las graves complicaciones que la DM causa en la microvasculatura
- ✓ El daño arterial destruye completamente la arquitectura glomerular, y con ello, se pierde la capacidad de barrera natural que la membrana glomerular le opone a las proteínas de alto peso molecular y los elementos formes de la sangre
- ✓ La DM daña el aparato tubular del riñón, y con ello, la capacidad del riñón para reabsorber sustancias de interés para el organismo, como el agua y minerales
- ✓ La nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) y pérdida de la función renal tanto en pacientes diabéticos, como a nivel global; y de inicio de terapias renales sustitutivas como la diálisis y el trasplante renal

La nefropatía diabética

La ERC se establece ante:

- ✓ Un filtrado glomerular (estimado mayormente mediante la creatinina sérica) persistentemente disminuido < 60 mL/minuto * m^2 (durante 90 días como mínimo) de la superficie corporal del sujeto
- ✓ Presencia en la orina de proteínas (la albúmina la más emblemática), hematíes, y otros elementos naturalmente ausentes



Pronóstico de la ERC según el Filtrado glomerular y la albuminuria KDIGO (2012)

Albuminuria persistente

				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente incrementada	Moderadamente incrementada	Severamente incrementada
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
				<3 mg/mmol	3 – 30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Filtrado glomerular (mL/min /1.73 m²)	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Ligeramente disminuído	60 – 89			
	G3a	Ligeramente a moderadamente disminuído	45 – 59			
	G3b	Moderadamente a severamente disminuído	30 – 44			
	G4	Severamente disminuído	15 – 29			
	G5	Insuficiencia renal	< 15			

La nefropatía diabética

- ✓ Si la ERC suele afectar al 10 % de la población mundial, los diabéticos tendrían entonces un riesgo 3 veces mayor de padecerla
- ✓ Se estima hoy en día que entre el 20 - 40 % de los pacientes diabéticos evolucionará hacia una nefropatía diabética después de 15 años de evolución de la enfermedad diabética
- ✓ El riesgo de ocurrencia de la nefropatía diabética se incrementa, y el tiempo de latencia hasta la presentación de los síntomas se acorta, si la edad del paciente diabético es mayor de 65 años

El examen del fondo de ojo tiene como ganancia adicional que permite estimar también el impacto de la DM sobre la vasculatura renal

Daños de la macrovasculatura asociados a la Diabetes mellitus

Daños de los vasos coronarios

- Cardiopatía isquémica
- Angina de pecho
- Infarto coronario
- Insuficiencia cardíaca crónica

Daños de los vasos arteriales periféricos

- Úlcera plantar
- Pie diabético
- Isquemia arterial crónica
- Gangrena isquémica

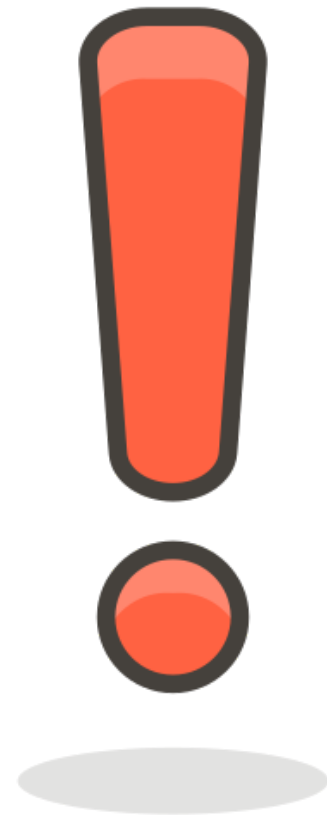
Daños de los vasos cerebrovasculares

- Isquemia cerebral transitoria
- Demencia aterosclerótica
- Infarto cerebral
- Estenosis carotídea

La enfermedad cardiovascular (ECaV) es la primera y principal causa de morbilidad y muerte en el mundo de hoy, y supera incluso a las repercusiones de todas las neoplasias juntas

Cerca del 80 % de las muertes atribuidas en el mundo a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) fueron causadas por la ECaV

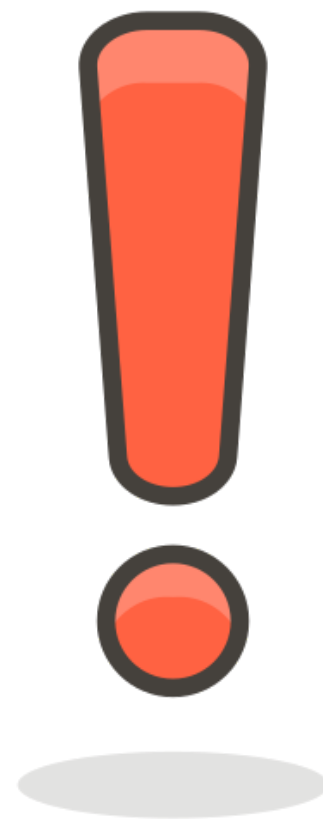
La ECaV deja importantes secuelas de discapacidad e invalidismo, y puede obligar al paciente diabético a abandonar tempranamente el mundo laboral



La enfermedad cerebrovascular (ECeV) también ocupa un lugar preponderante entre las primeras 5 causas globales de morbilidad y muerte

Las secuelas son permanentes bajo la forma de hemiplejía (incluso cuadriplejía), trastornos del habla y la actividad cognitiva, lesiones permanentes e irreversibles del tallo encefálico, y dependencia permanente de otros para el cuidado, la higiene y la alimentación

Solo entre la cardiopatía isquémica y el accidente vascular encefálico pueden causar una de cada 4 muertos en el mundo

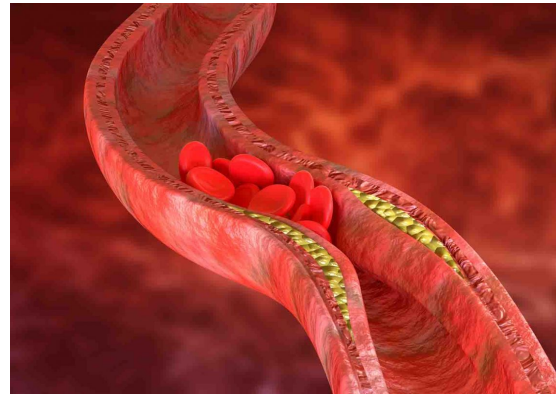


En la actualidad más de 200 millones de personas en el mundo viven con enfermedad arterial periférica

Se estima que entre 20 - 40 millones de ellas padecerán de claudicación intermitente.

Muchos sufrirán la amputación de una de las (o las dos) extremidades

La insuficiencia arterial periférica indica un daño arterial tan grave que es probable que la quinta parte de estas personas morirá de enfermedad coronaria o cerebrovascular en algún momento dentro de los siguientes 10 años de vida



En los pacientes diabéticos podrían ser más frecuentes los casos de aneurismas deformantes de los territorios aorto-femoroilíaco-poplíteo

La ruptura del aneurisma, la enfermedad trombótica local y a distancia, y la disección aguda de la arteria afectada, son todas complicaciones ulteriores de la insuficiencia arterial periférica que pueden constituirse en causa de muerte súbita, o emergencia quirúrgica que comporte un riesgo elevado de nuevas comorbilidades (como la dehiscencia de suturas, sangramientos postquirúrgicos e infecciones locales y sistémicas), y muerte.



El pie diabético

- ✓ Otra grave complicación arterial de la DM
- ✓ Resultado de la combinación de un daño arterial crónico y extendido junto con trastornos neuropáticos que causan en el paciente trastornos de la sensibilidad periférica y la respuesta al dolor
- ✓ La lesión ulcerante es de difícil resolución debido a la isquemia y la denervación locales, y eventualmente evoluciona hacia la amputación del miembro agotadas todas las posibilidades terapéuticas
- ✓ El daño es tal en este momento de la evolución de la enfermedad arterial periférica que la amputación inicial suele ir seguida de otras hasta la pérdida de ambos miembros, y la muerte posterior a causa de un infarto cardio- o cerebro-vascular



- Cuba cuenta con un tratamiento novedoso del pie diabético a base del factor de crecimiento epidérmico obtenido mediante tecnología recombinante. Con este tratamiento se ha logrado rescatar hasta la mitad de los pacientes con pie diabético en los que hubiera sido necesaria una amputación

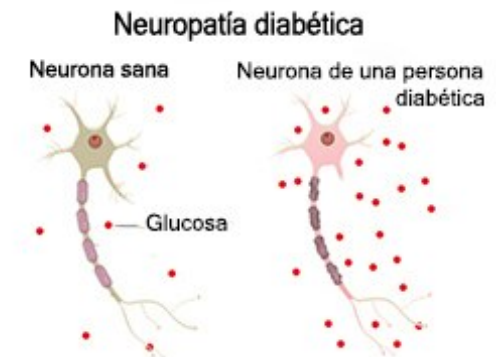
Puede encontrar más información en:

- **Fernández-Montequín, J. I., Betancourt, B. Y., Leyva-Gonzalez, G., Mola, E. L., Galán-Naranjo, K., Ramírez-Navas, M; et al.** (2009). Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *International wound journal*, 6(1), 67-72;
- **Gil, M. R., López-Mola, E., Álvarez, H., Hernández, A., Pérez, C., Yera, I; et al.** (2010). Experiences in the nationwide program for the integral care of the patient with diabetic foot ulcer using Heberprot-P. *Biotecnología Aplicada*, 27(2), 147-150.

- ✓ El peso de todas estas comorbilidades tiene un enorme impacto sobre la economía doméstica y familiar, y también de los sistemas de salud y los países que los contienen
- ✓ La DM comporta gastos incrementados en el monitoreo y autocuidado, y la adherencia a un régimen de prevención y control de las complicaciones
- ✓ Sobre estos costos se superponen los propios de los chequeos de salud y las consultas médicas, las hospitalizaciones, la medicación específica y general (donde se incluyen los hipoglucemiantes y la insulino-terapia); y el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las complicaciones
- ✓ Estos sobrecostos afectan a todos los países del mundo sin distinción, generando situaciones de injusticia e inequidad en el acceso a los tratamientos y los cuidados de salud

La polineuropatía diabética como otra de las complicaciones de la Diabetes mellitus

- ✓ La neuropatía diabética engloba las consecuencias de las afectaciones que la DM causa en la síntesis de la mielina: la vaina aislante de los axones neuronales, y que garantiza la transmisión a larga distancia de los impulsos nerviosos
- ✓ Las complicaciones vasculares de la DM se agravan aún más con la aparición de la neuropatía diabética



La polineuropatía diabética como otra de las complicaciones de la Diabetes mellitus

La síntesis de la mielina se ve afectada en la DM por la ausencia (léase también desregulación) del tono insulínico, la hiperglucemia crónica, el ambiente prooxidante y proinflamatorio, y la incapacidad de las vitaminas del complejo B y otros micronutrientes para participar efectivamente en la síntesis de las vainas de mielina

La polineuropatía diabética como otra de las complicaciones de la Diabetes mellitus

- ✓ Altera el umbral para el dolor del paciente diabético, exponiéndolo incrementalmente a daños de la integridad de la piel y los tejidos periféricos que pueden eventualmente culminar en la úlcera plantar, el pie diabético, y la gangrena
- ✓ También puede causar disautonomías que se expresarían en el paciente como trastornos de la deglución y la motilidad gastrointestinal, con la consiguiente aparición de disfagia y diarreas
- ✓ Todos estos trastornos neuropáticos afectarán en última instancia la calidad de vida y la autonomía y el validismo del paciente diabético, así como su capacidad para contener por sí mismo la progresión de las complicaciones

La polineuropatía diabética como otra de las complicaciones de la Diabetes mellitus

Las disautonomías causadas por la DM también explicarían las singulares características que muestran algunos cuadros clínicos en el paciente

Así, por ejemplo, es muy común que el infarto coronario sea sintomáticamente silente en los pacientes diabéticos, lo que ciertamente complicaría aún más la evolución de la enfermedad coronaria

CONCLUSIONES

- ✓ Independientemente de la causa de la hiperglucemia crónica, la DM afecta prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo humano
- ✓ El endotelio arterial es la diana principal de la conjunción de eventos moleculares desencadenados por la hiperglucemia
- ✓ La DM actúa como un importante factor acelerador de la aterosclerosis
- ✓ El daño arterial se puede manifestar en cualquier territorio vascular, y causar numerosas (y adicionales) comorbilidades y discapacidades
- ✓ El costo del tratamiento de tales complicaciones puede ser desproporcionado para el paciente, los familiares, los sistemas de salud, los países, y la economía global.