



sanofi

Fisiopatología de la diabetes mellitus

ÍNDICE

- ¿Qué es la **diabetes**?
- Conocer mejor la **DM2**
- Conocer mejor la **DM1**
- **Descompensaciones** de la diabetes
- **Medidas glucémicas** más allá de la HbA_{1c}: TIR, VG
- **Situaciones especiales**: adolescencia, embarazo, mayores

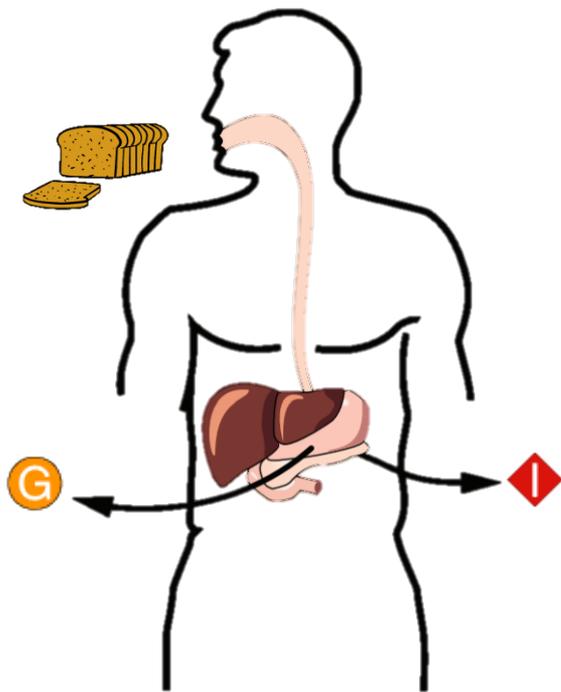


sanofi

¿Qué es la diabetes mellitus?

¿Qué es la diabetes?

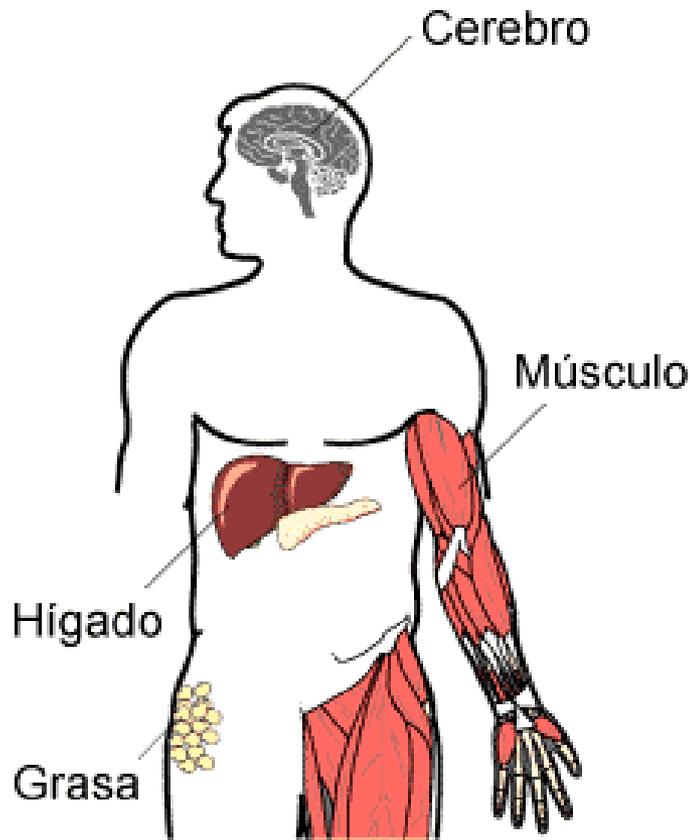
La diabetes es una enfermedad que afecta la manera en que el cuerpo usa la glucosa, el principal tipo de azúcar en la sangre.



G glucosa **I** insulina

- ▶ La **glucosa**, proveniente de los alimentos, es la principal fuente de energía para abastecer las funciones del cuerpo.
- ▶ Para utilizar glucosa, el cuerpo necesita la hormona **insulina**, producida en el páncreas.
- ▶ En la diabetes, el cuerpo no produce suficiente o nada de insulina, o ésta no funciona correctamente.
- ▶ Esto provoca un alto nivel de glucosa en sangre o **hiperglucemia**, que es la principal característica de la diabetes.

La insulina regula los niveles de glucosa en sangre



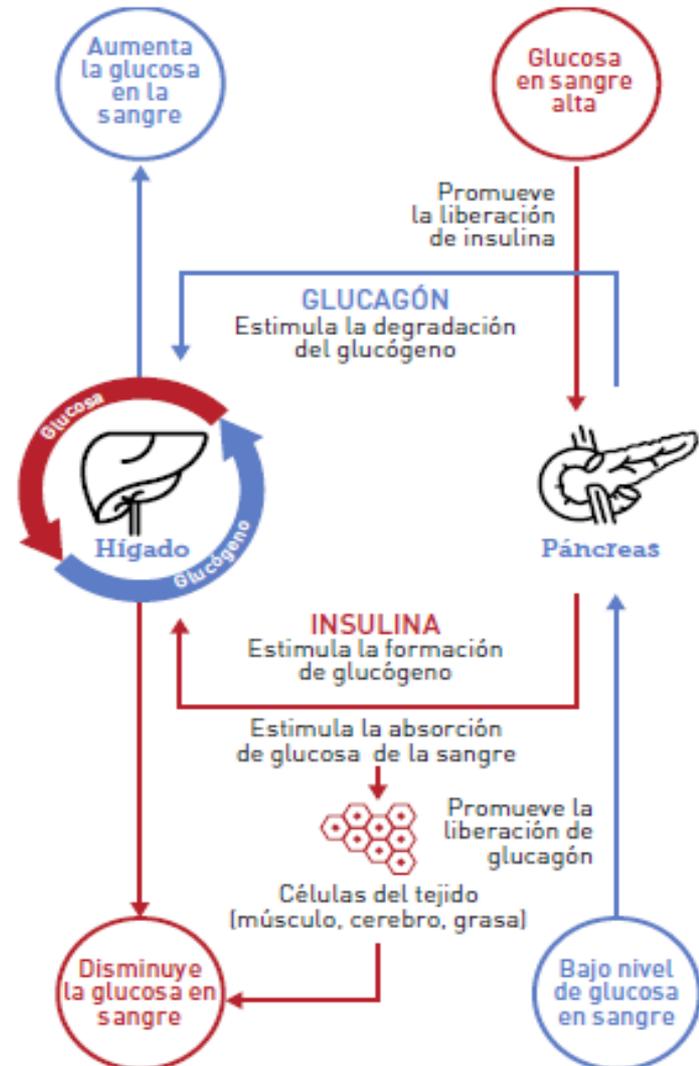
- ▶ El **cerebro** usa 25% de la glucosa total del cuerpo, sin embargo, almacena muy poca. Siempre tiene que haber glucosa disponible para mantener al cerebro funcionando adecuadamente.
- ▶ Es de vital importancia que el **nivel de glucosa en sangre** se mantenga en un rango de **60 a 120 mg/dl**, para prevenir la falta de suministro al sistema nervioso.
- ▶ Si no hay insulina o los receptores de las células en el **músculo y células grasas** no funcionan, la glucosa no puede penetrar en las células, y la persona afectada carecerá de nutrientes.

Producción y acción de la insulina y del glucagón

¿Que hace el glucagón?

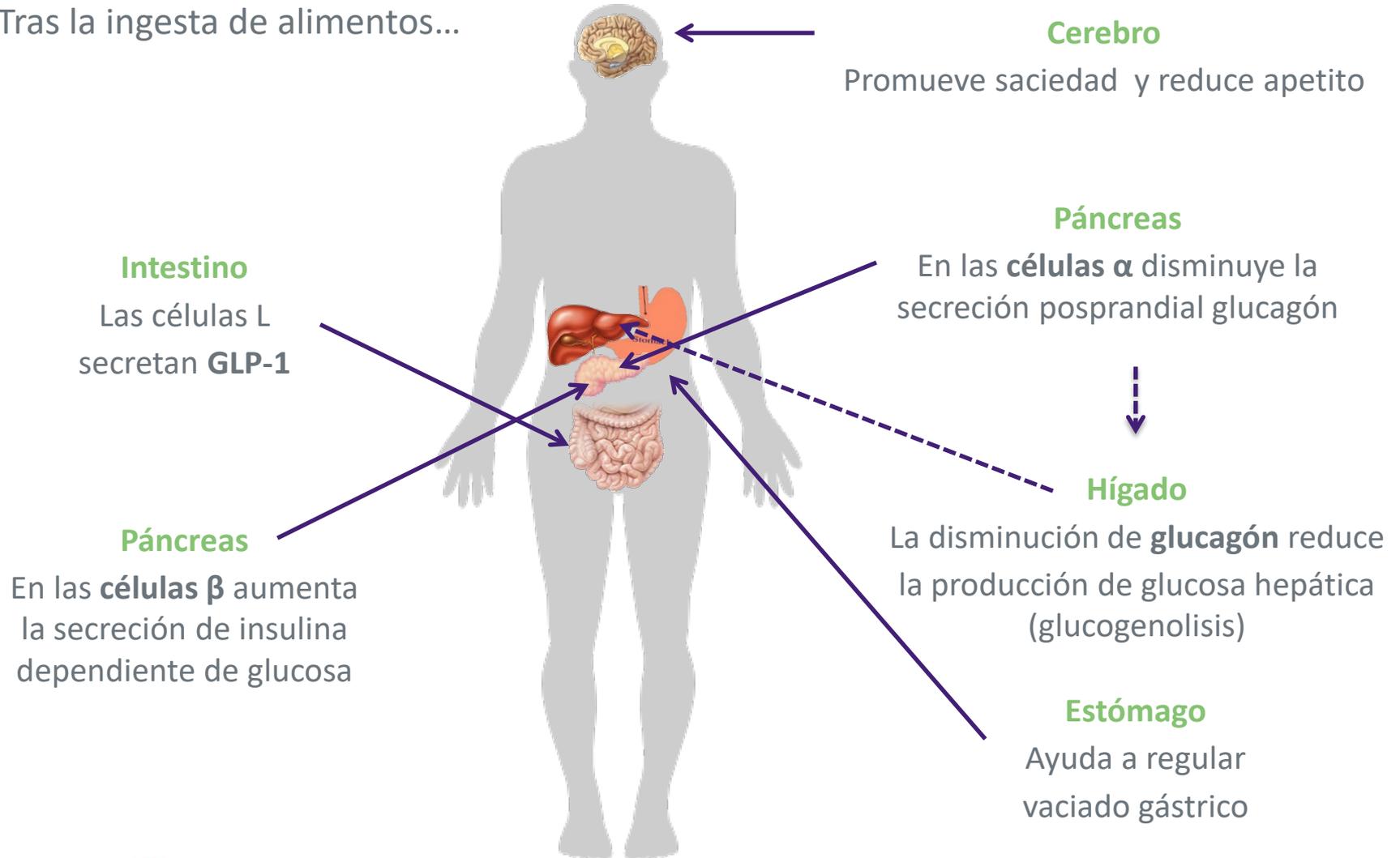
El **glucagón** es una hormona que segregan las células alfa del páncreas, en respuesta a bajas concentraciones de glucosa en sangre, es **hiperglucemiante**.

Su función fundamental es aumentar la **producción hepática de glucosa** (PHG).



Efecto incretínico

Tras la ingesta de alimentos...



Balance excreción renal de glucosa

Persona sana - Balance neto: 0 gr/día

Entrada glucosa 250 gr/día

- Ingesta dieta normal 180 gr/día
- Producción de glucosa 70 gr/día



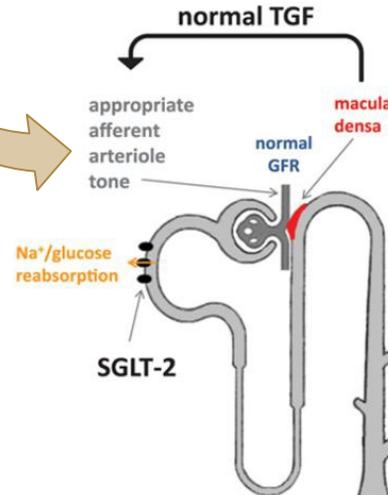
- Gluconeogenesis
- Glucogenolisis

Necesidades glucosa 250 gr/día

- Cerebro 100 -125 gr/día
- Resto organismo 125 -150 gr/día

La glucosa entrante es filtrada por el riñón

Aproximadamente filtra 180 gr/día



El riñón reabsorbe y recircula la glucosa

Aproximadamente reabsorbe 180 gr/día

Cuando glucemia \approx 180 mg/dl la glucosa es excretada por la orina (**glucosuria**)

Criterios de diagnóstico de la diabetes

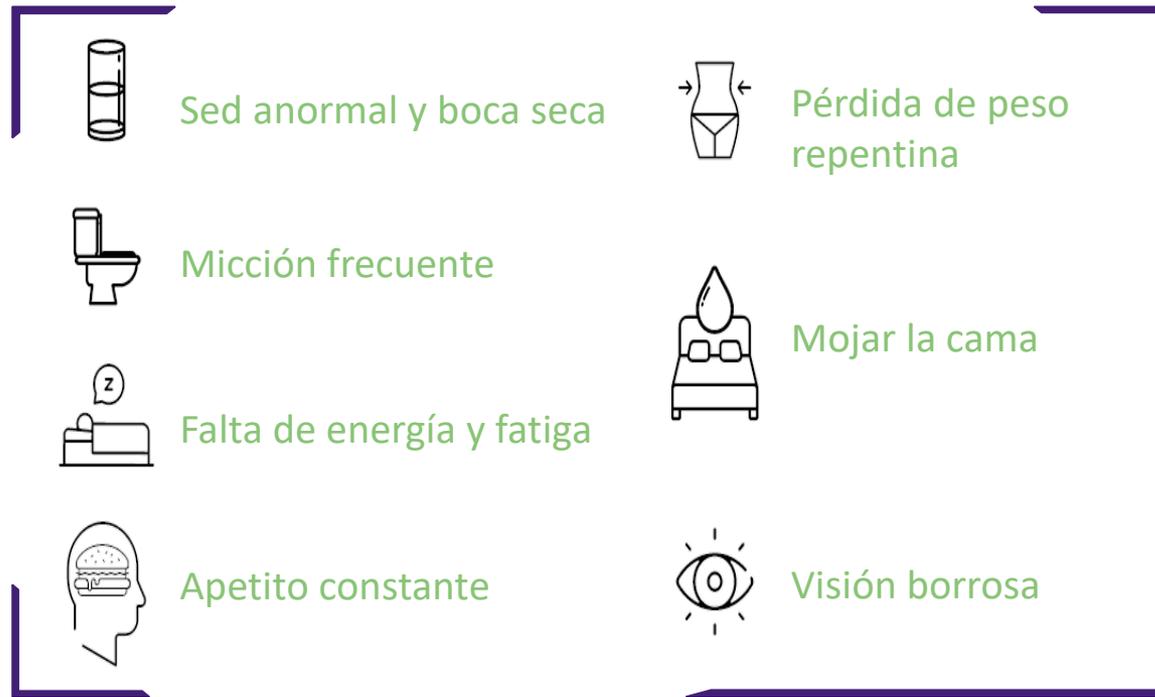
<p>Se debe diagnosticar la DIABETES cuando se cumplan UNO O MÁS de los siguientes criterios</p>	<p>Se debe diagnosticar la ALTERACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (ATG) cuando se cumplan AMBOS de los siguientes criterios:</p>	<p>Se debe diagnosticar ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS (AGA) cuando se cumplan AMBOS de los siguientes criterios:</p>
<p>Glucosa en plasma en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl)</p>	<p>La glucosa en plasma en ayunas</p>	<p>La glucosa en plasma en ayunas 6,1-6,9 mmol/L (110 to 125 mg/ dL)</p>
<p>o</p> <p>Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g</p>	<p>y</p> <p>La glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g 7,8-11,1mmol/L (140- 200mg/dl)</p>	<p>o</p> <p>La glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75g</p>
<p>o</p> <p>El nivel de glucosa al azar $> 11,1$ mmol/L (200 mg/ dL) o la HbA1c ≥ 48 mmol/mol (equivalente a 6,5%)</p>		

Clasificación de las alteraciones de la glucemia

- ▶ **Diabetes tipo 1** (destrucción célula β y falta de insulina)
 - Autoinmune
 - Idiopática
- ▶ **Diabetes tipo 2** (hiposecreción de insulina y resistencia a la insulina)
- ▶ **Diabetes gestacional** (tolerancia a la glucosa alterada gestacional o diabetes gestacional)
- ▶ **Otros tipos de diabetes menos frecuentes:**
 - Diabetes monogénica (única mutación genética): DM neonatal, Diabetes del adulto en jóvenes (MODY).
 - Diabetes secundaria: complicación de otras enfermedades (enfermedad de Cushing, acromegalia, pancreatitis) o por el uso de algunos medicamentos (corticosteroides).

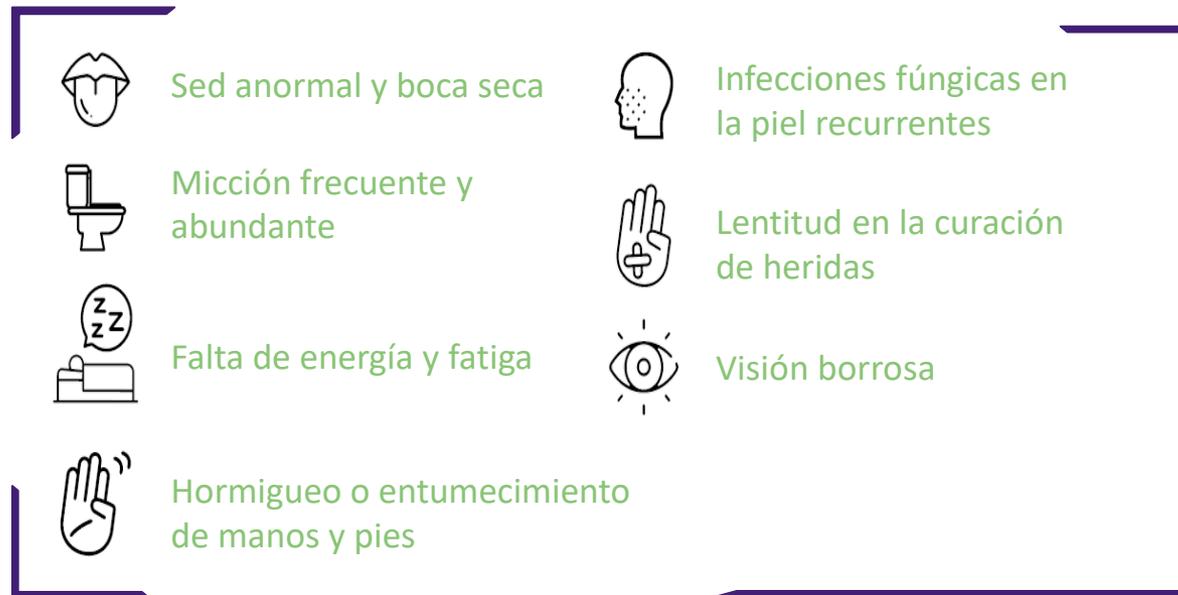
Diabetes mellitus tipo 1

- Caracterizada por la incapacidad para producir insulina debido a la **destrucción autoinmune** de las células beta en el páncreas.
- El inicio ocurre en la niñez, aunque puede también desarrollarse en adultos.
- Síntomas más comunes:



Diabetes mellitus tipo 2

- Aunque el cuerpo puede producir insulina, ésta **no es suficiente o el cuerpo no puede responder a sus efectos**, dando lugar a una acumulación de glucosa en sangre.
- Los síntomas de la DM2 podrían ser idénticos a los de la DM1:



- Su desarrollo suele ser lento y no presenta los trastornos metabólicos agudos que aparecen en la DM1, por lo que resulta difícil determinar el momento exacto de su aparición.

Diabetes gestacional (I)

- Se trata de una hiperglucemia que se detecta por primera vez durante el **embarazo**.
- Se clasifica como:
 - ✓ **Diabetes gestacional** (DMG): mujeres con un nivel de glucemia ligeramente elevado.
 - ✓ **Diabetes en el embarazo**: mujeres con un nivel de glucemia bastante elevado.
- Se recomienda realizar una **prueba oral de tolerancia a la glucosa** (POTG) a fin de detectar una posible DMG entre las semanas 24 y 28.
- La mayoría de los casos (75–90%) de hiperglucemia durante el embarazo son diabetes gestacional.
- La acción de la insulina se ve disminuida (**resistencia a la insulina**) por la producción de hormonas en la placenta.

Diabetes gestacional (II)

Aunque la insulina no cruza la placenta, la glucosa sí:

1. Esto hace que el páncreas del bebé produzca más insulina para bajar la glucemia.
2. Este exceso de energía se almacena como grasa.

Consecuentemente, las mujeres con hiperglucemia durante el embarazo corren mayor riesgo de **resultados adversos** del embarazo:

- Hipertensión
- Bebes grandes para su edad gestacional (macrosomía fetal)
- Pueden convertir un parto normal en difícil y arriesgado.

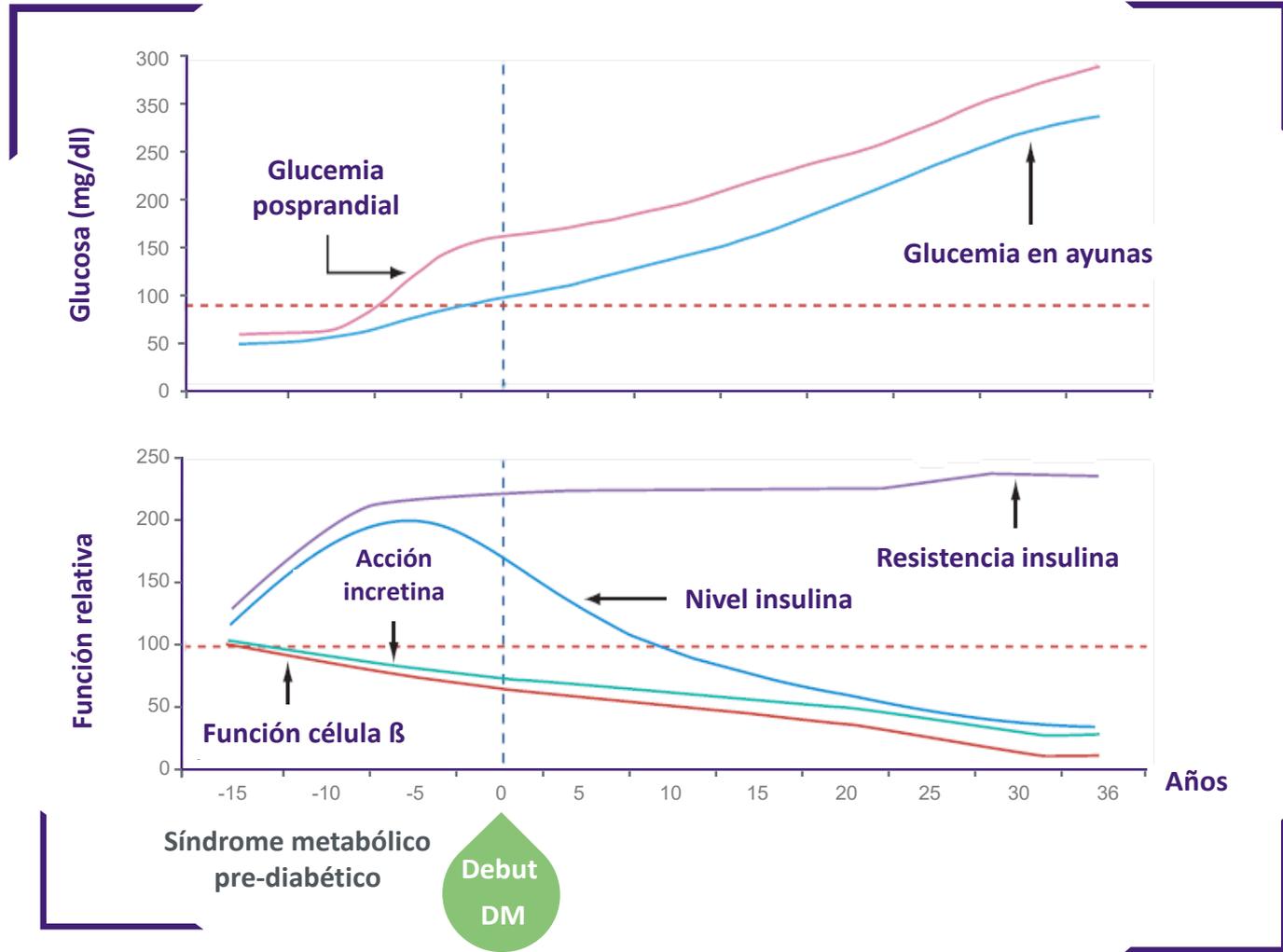
Los bebés nacidos de madres con diabetes gestacional corren mayor riesgo a lo largo de toda su vida de obesidad y de desarrollar diabetes tipo 2.



sanofi

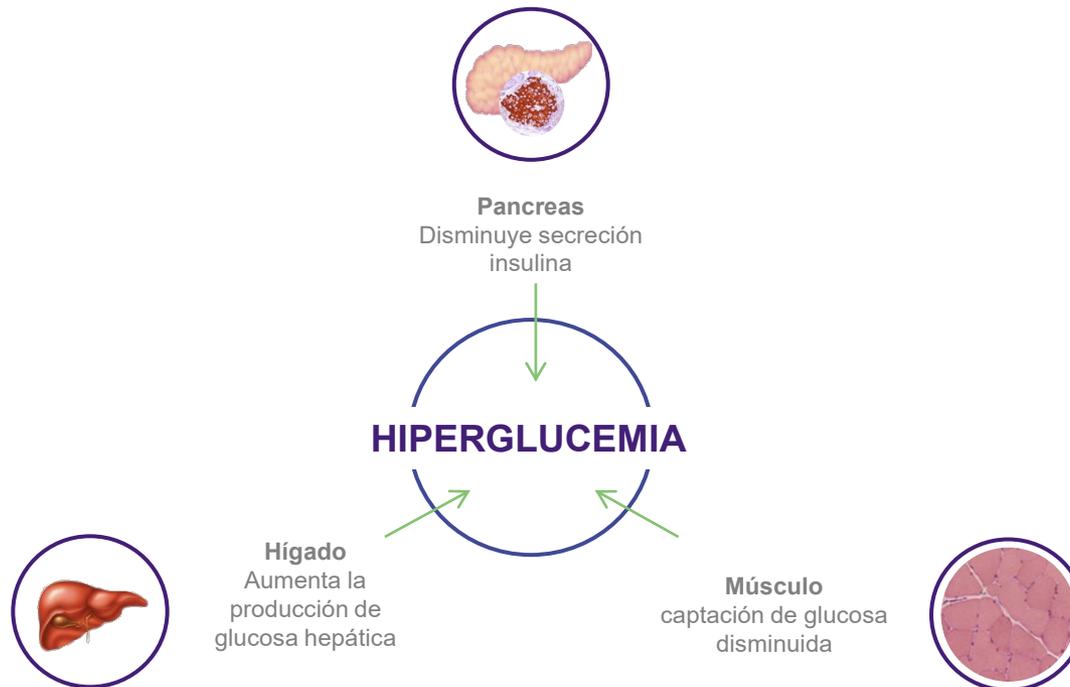
Entender la diabetes tipo 2

Historia natural de la DM2

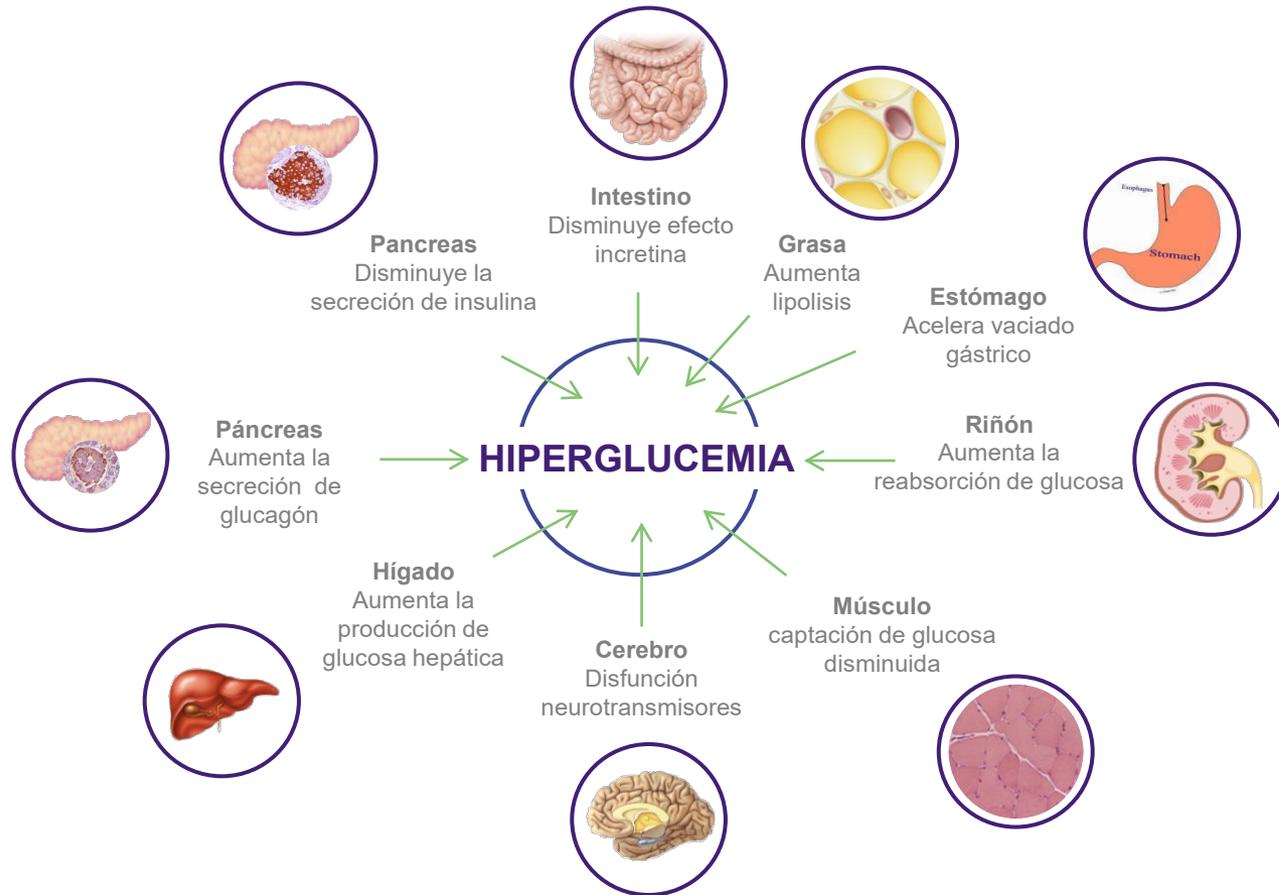


Diferentes defectos patofisiológicos de la DM2: Del triunvirato

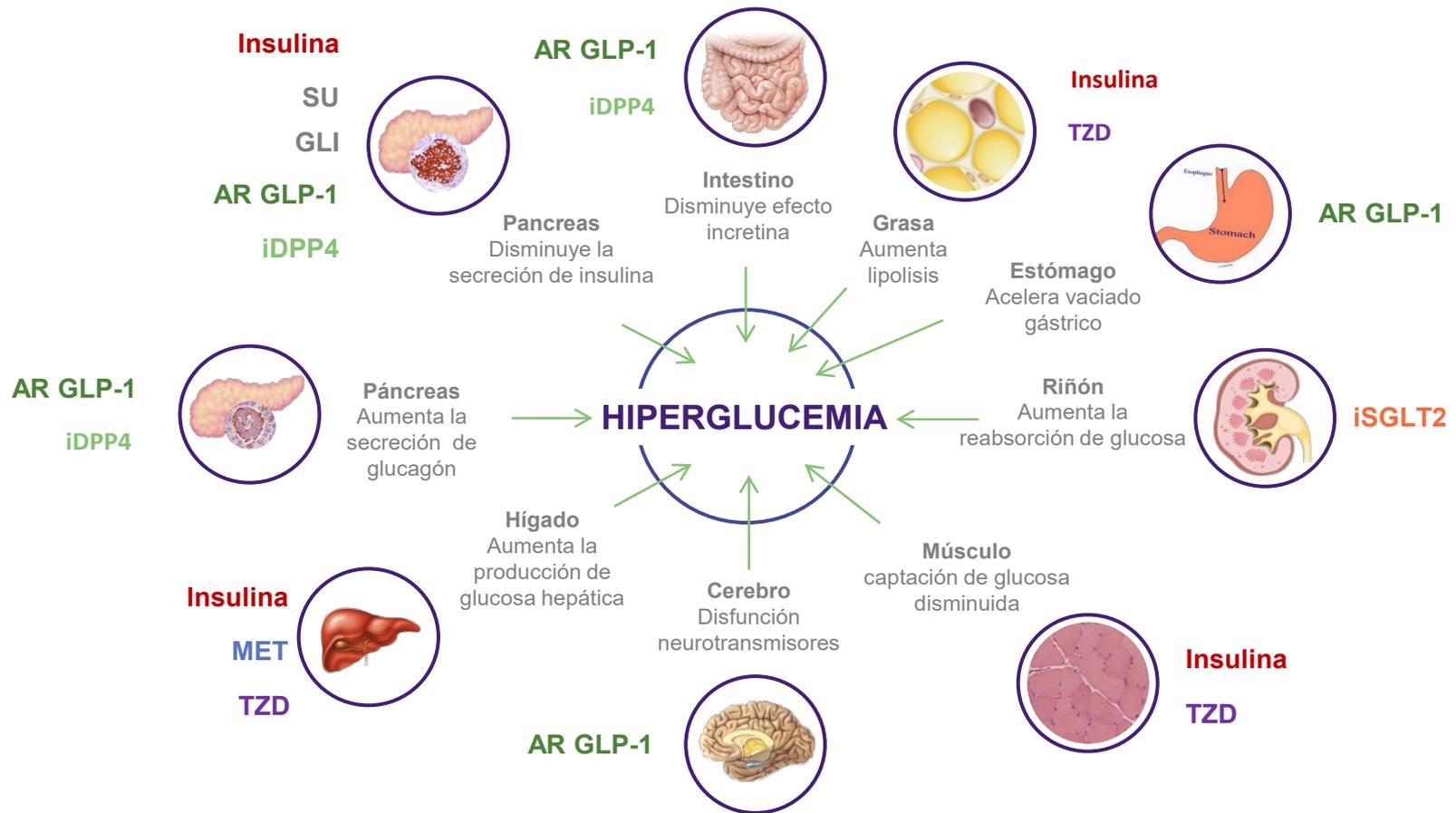
Resistencia a la insulina en músculo e hígado y secreción de insulina alterada



Diferentes defectos patofisiológicos de la DM2: Al octeto ominoso

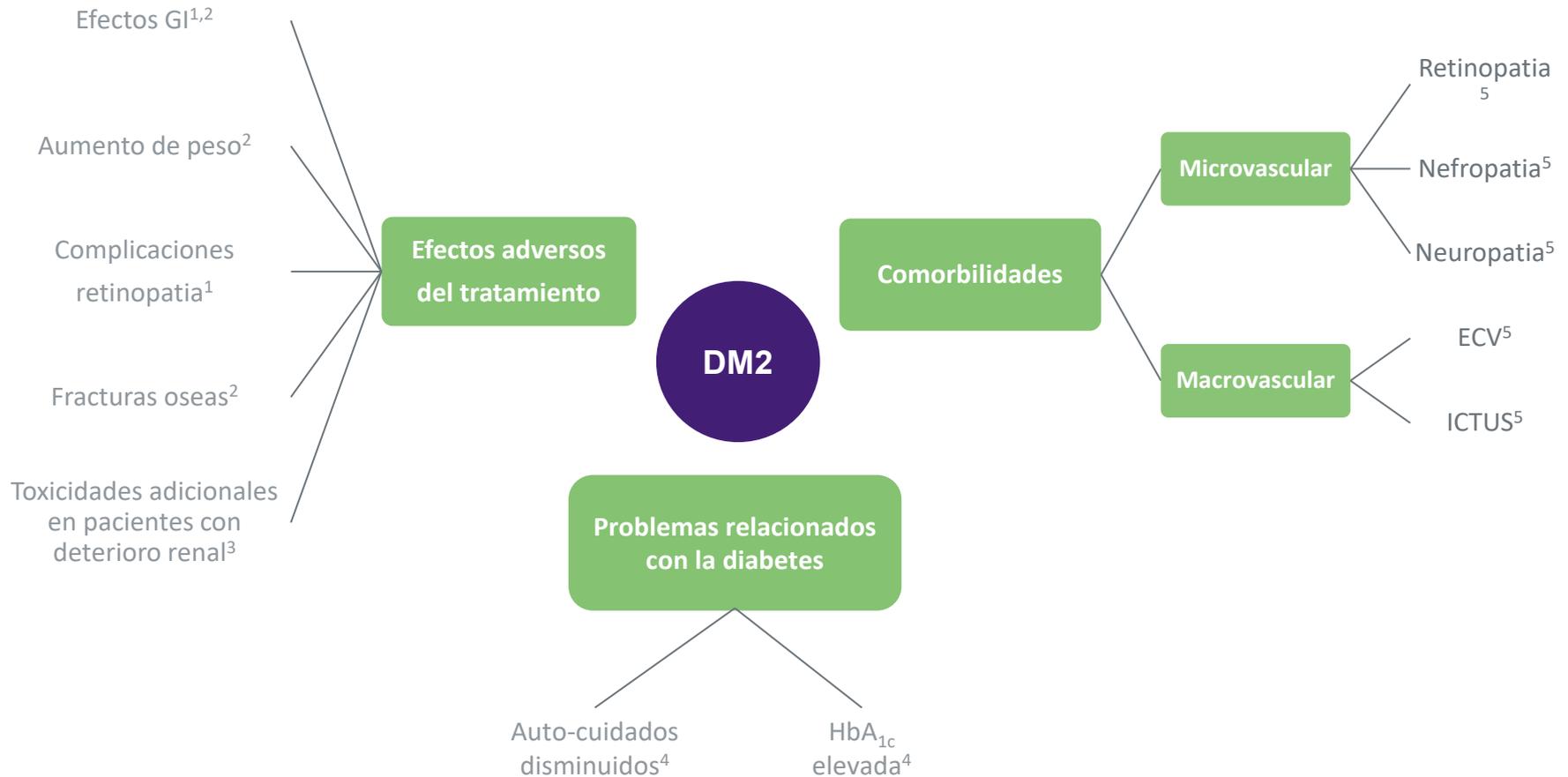


La DM2 es una enfermedad con diferentes defectos patofisiológicos a los que dirigirse para reducir la hiperglucemia



AR GLP-1, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4; MET, metformina; SGLT2i, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU, sulfonilureas; TZD, tiazolidinedionas.

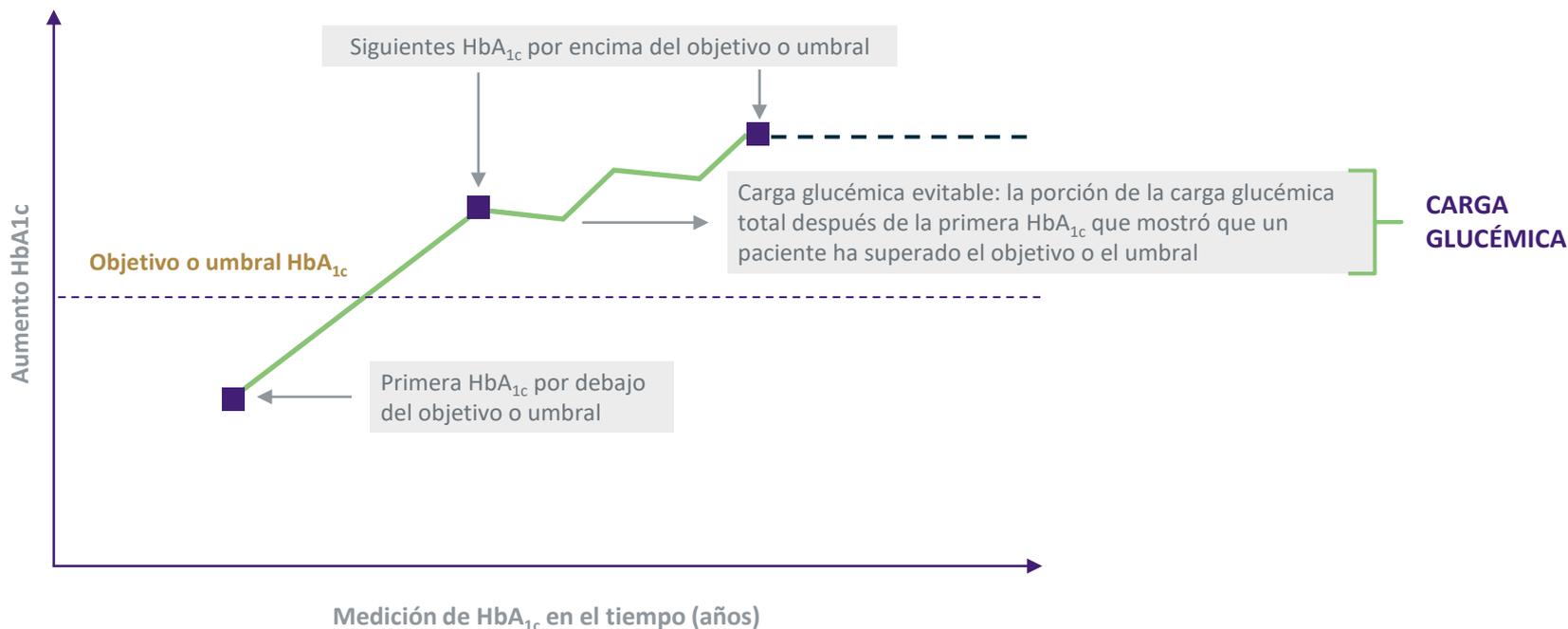
La DM2 confiere carga psicológica a los pacientes



ECV, enfermedad cardiovascular; GI, gastrointestinal.

La inercia clínica puede contribuir a que los pacientes vivan con control glicémico subóptimo

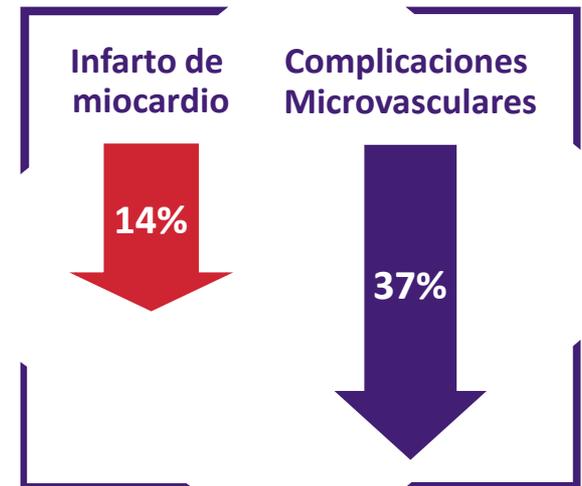
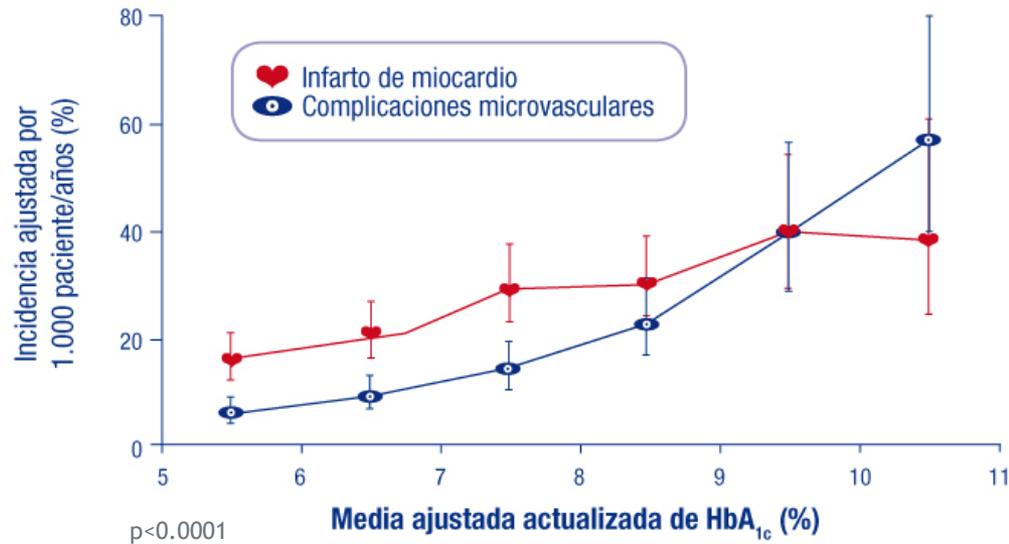
La **carga glucémica** es evitable después de la primera HbA_{1c} por encima del objetivo^{1,2}



La inercia clínica puede contribuir a que personas con DM2 vivan con control subóptimo durante años, con malas consecuencias en su calidad de vida, morbilidad y mortalidad¹

Análisis epidemiológico del UKPDS

Con cada reducción de 1% en la HbA_{1c} se reduce riesgo de complicaciones

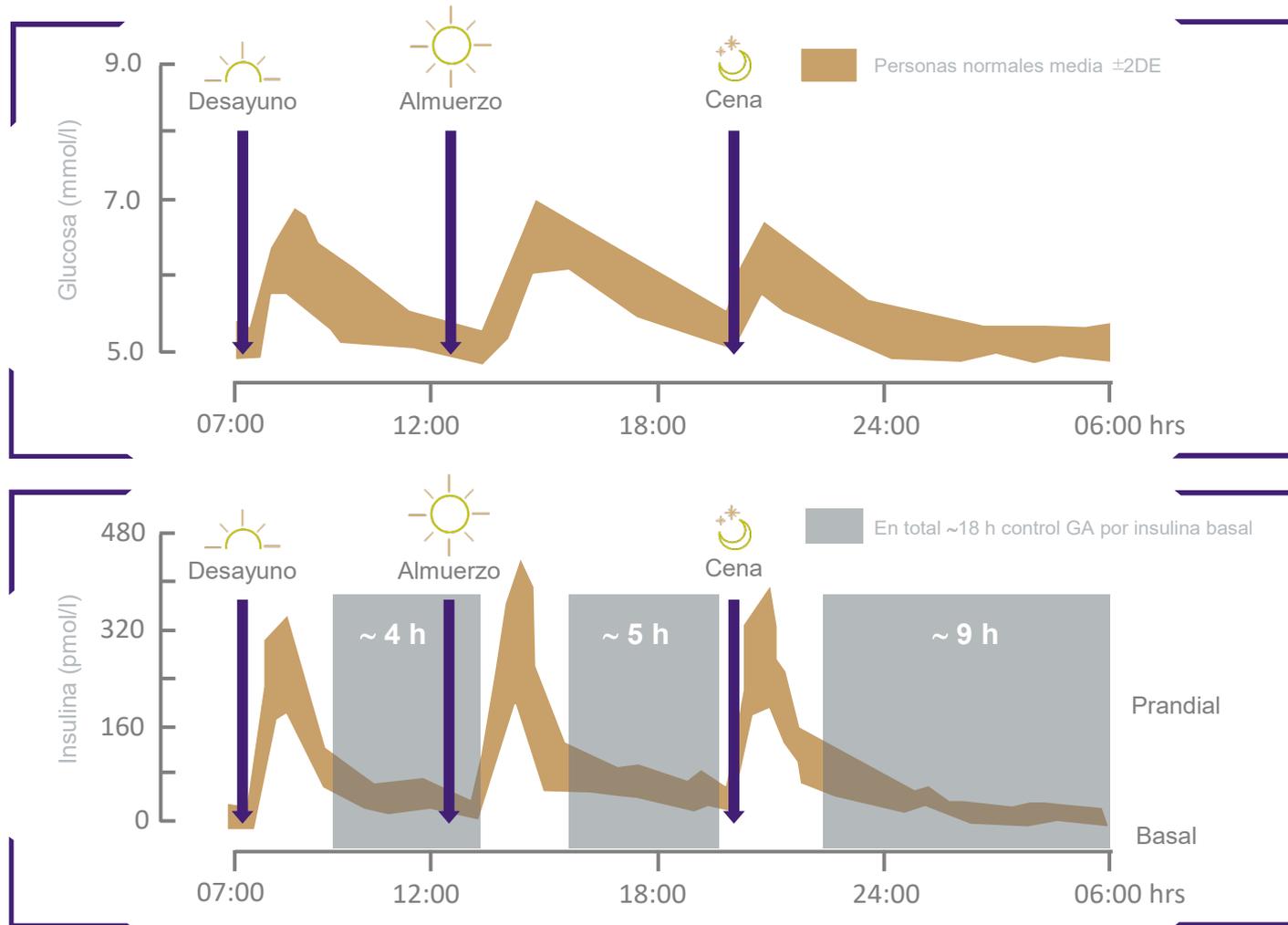




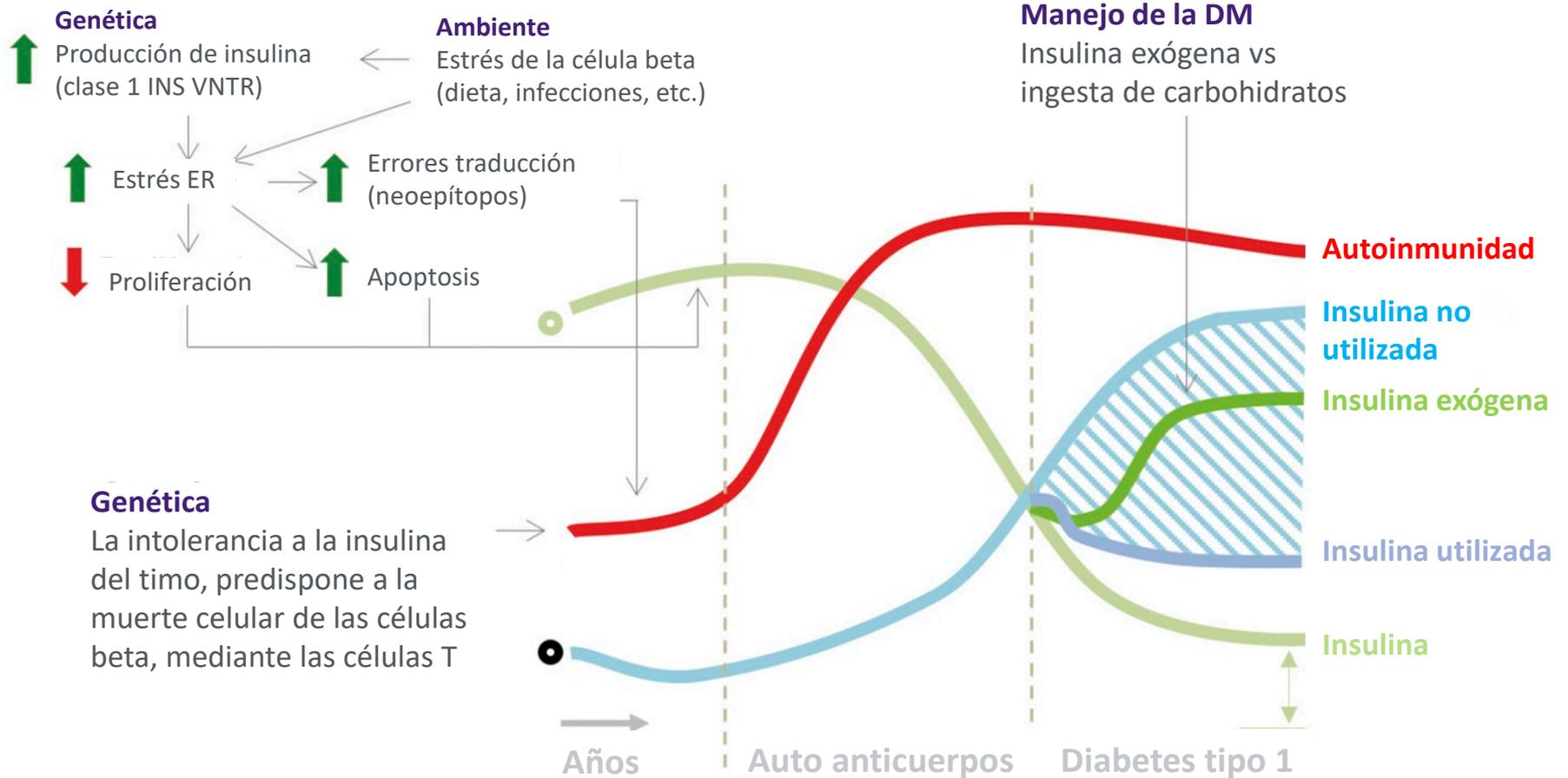
sanofi

Entender la diabetes tipo 1

Perfil fisiológico de la secreción de insulina



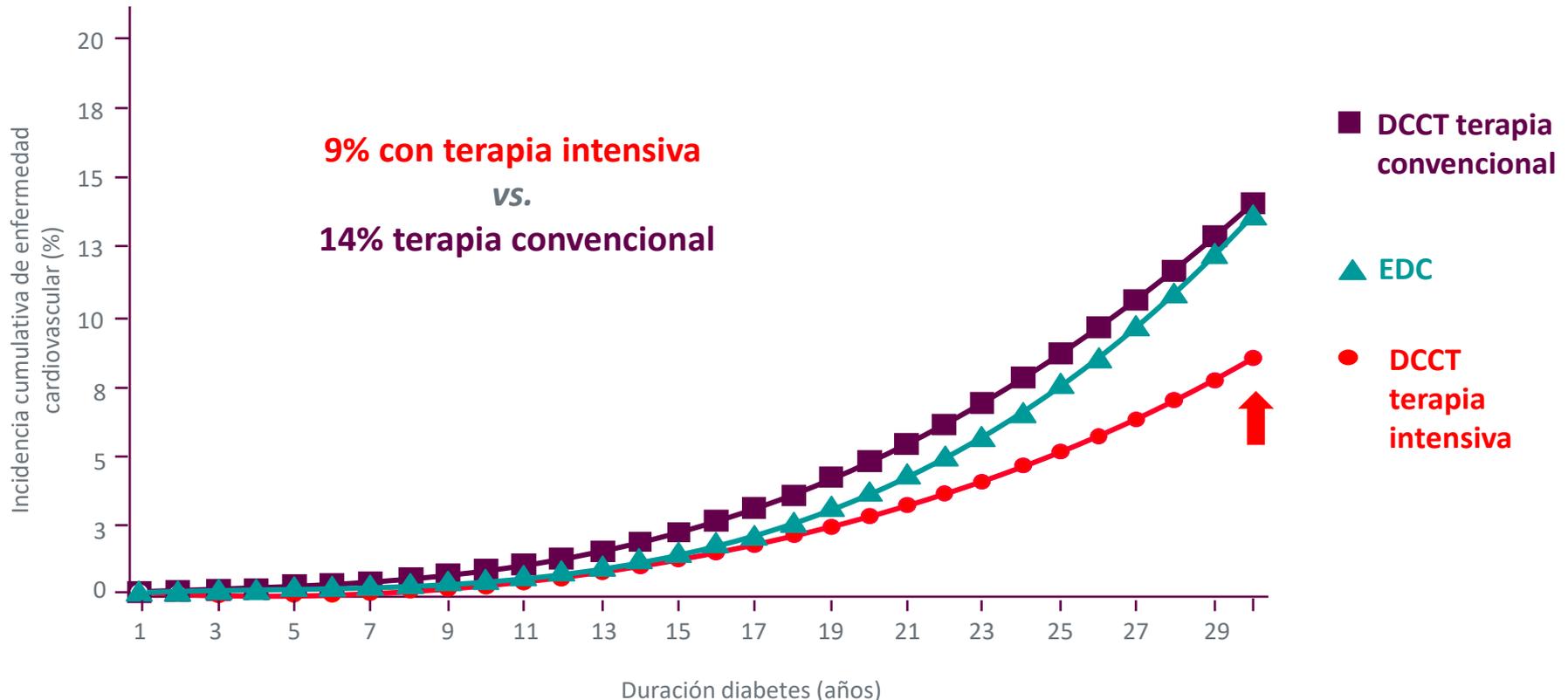
El potencial papel de la insulina en la autoinmunidad y en la diabetes tipo 1



El mal control glucémico al inicio aumenta el riesgo de complicaciones en los años siguientes

Esto justifica conseguir una HbA_{1c} para cada persona tan cerca de la normalidad como sea posible¹

Incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular después de 30 años²



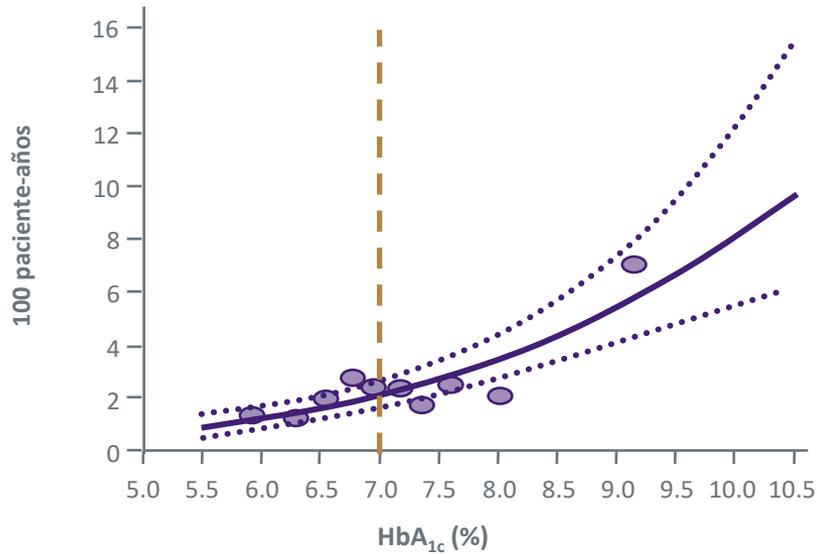
Terapia convencional: Sin objetivo de glucemia específico, 1-2 inyecciones diarias de insulina.

Terapia intensiva: mantener nivel de glucemia casi normal; > 3 inyecciones diarias de insulina o bombas

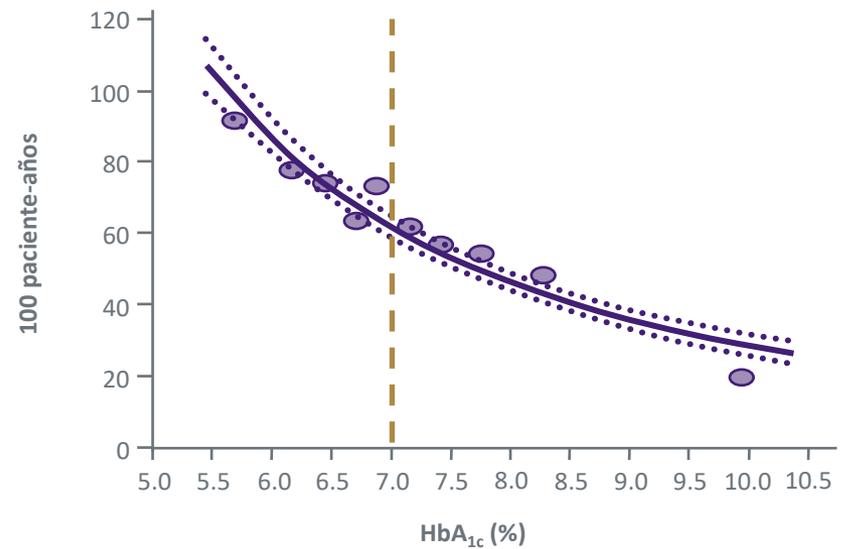
Estudio DCCT

Es clave equilibrar el riesgo de complicaciones a largo plazo y las hipoglucemias severas

PROGRESIÓN DE RETINOPATIA



HIPOGLUCEMIAS GRAVES



El control intensivo de la DM1 reduce las complicaciones microvasculares

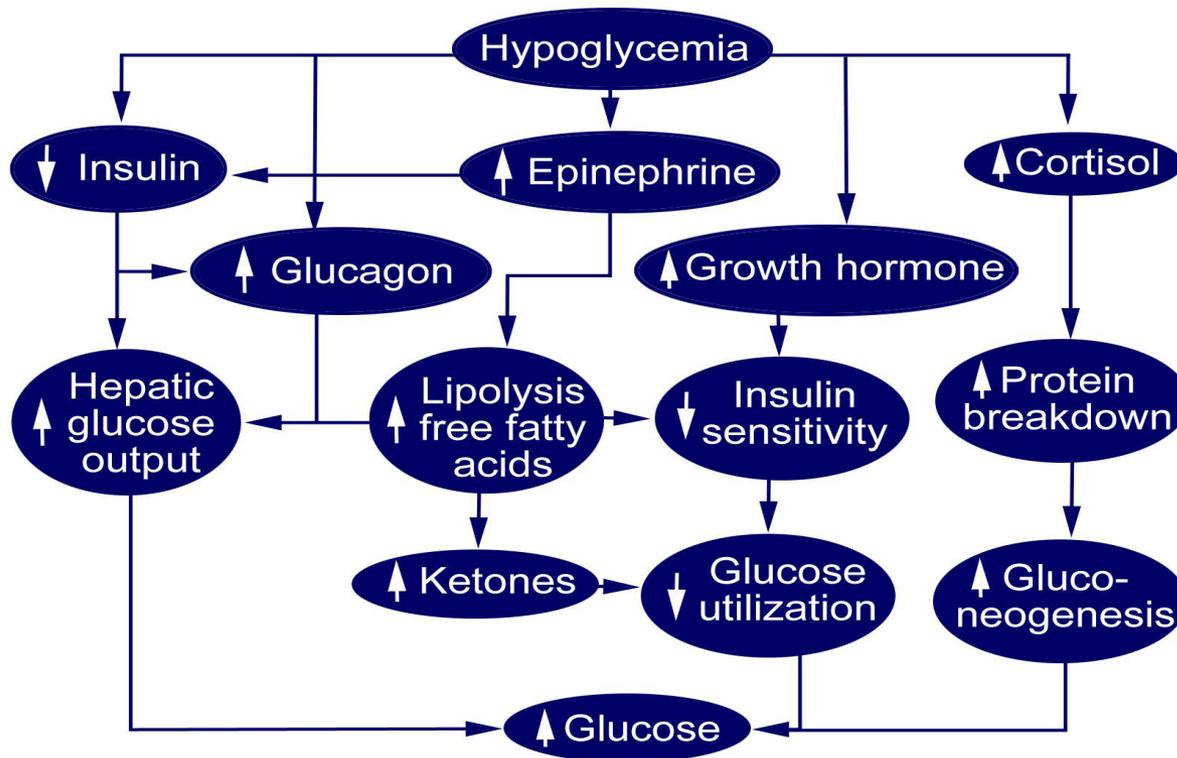


sanofi

El fenómeno contraregulatorio

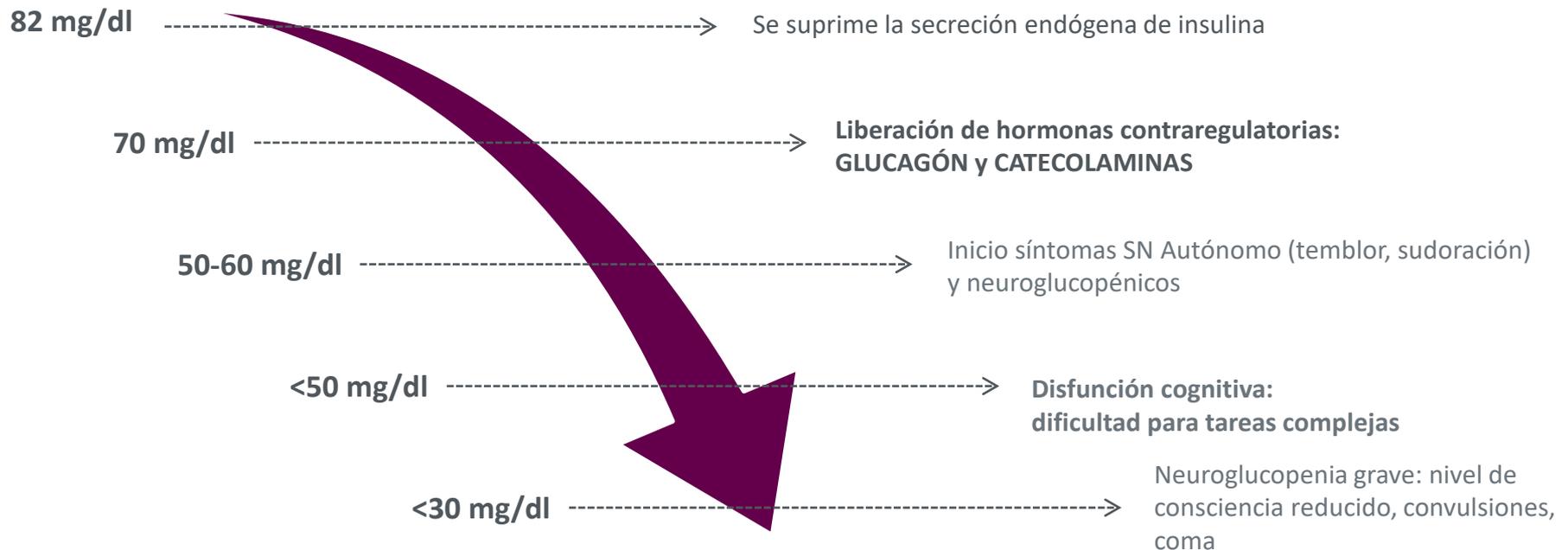
Contraregulación hipoglucémica normal

En la década de 1930, el Dr. Somogyi especuló que la hipoglucemia al final de la noche inducida por la insulina podía causar una respuesta de **hormonas contrarreguladoras** que producía hiperglucemia en la madrugada.



Respuesta fisiológica a niveles bajos de glucosa: respuesta hormonal contrareguladora

El organismo tiene “umbrales de alerta” para responder ante niveles bajos de glucosa



La respuesta a la hipoglucemia puede ser diferente en las personas con diabetes

Paciente sano	Paciente con diabetes diabético
Glicemia < 80 mg/dl Supresión de la liberación insulínica por el páncreas	No hay freno insulínico
Glicemia 70-65 mg/dl Liberación de glucosa y adrenalina	Alteración del umbral de percepción de los síntomas neuroglucopénicos
Glicemia < 60 mg/dl Liberación de cortisol y GH, aparición de síntomas de alarma	Manifestaciones de neuroglucopenia a mayores valores de glicemia: 80 mg/dl
Glicemia 55-50 mg/dl Disfunción cognitiva	Mayor susceptibilidad a los síntomas
Glicemia 50-45 mg/dl Obnubilación, letargia	Adaptación del SNC (Fenómeno de down-regulation)
Glicemia 30-20 mg/dl Convulsiones, coma	Autopercepción de la hipoglucemia cuando los valores son menores a 35 mg/dl



CONTRAREGULACIÓN DEFICIENTE
Se pierden las defensas contra la hipoglucemia

Niveles de hipoglucemia

Valor de alerta de hipoglucemia



Importante para ajustar la dosis de los fármacos hipoglucemiantes y, a menudo, está relacionado con hipoglucemias sintomáticas

Hipoglucemia significativa clínicamente

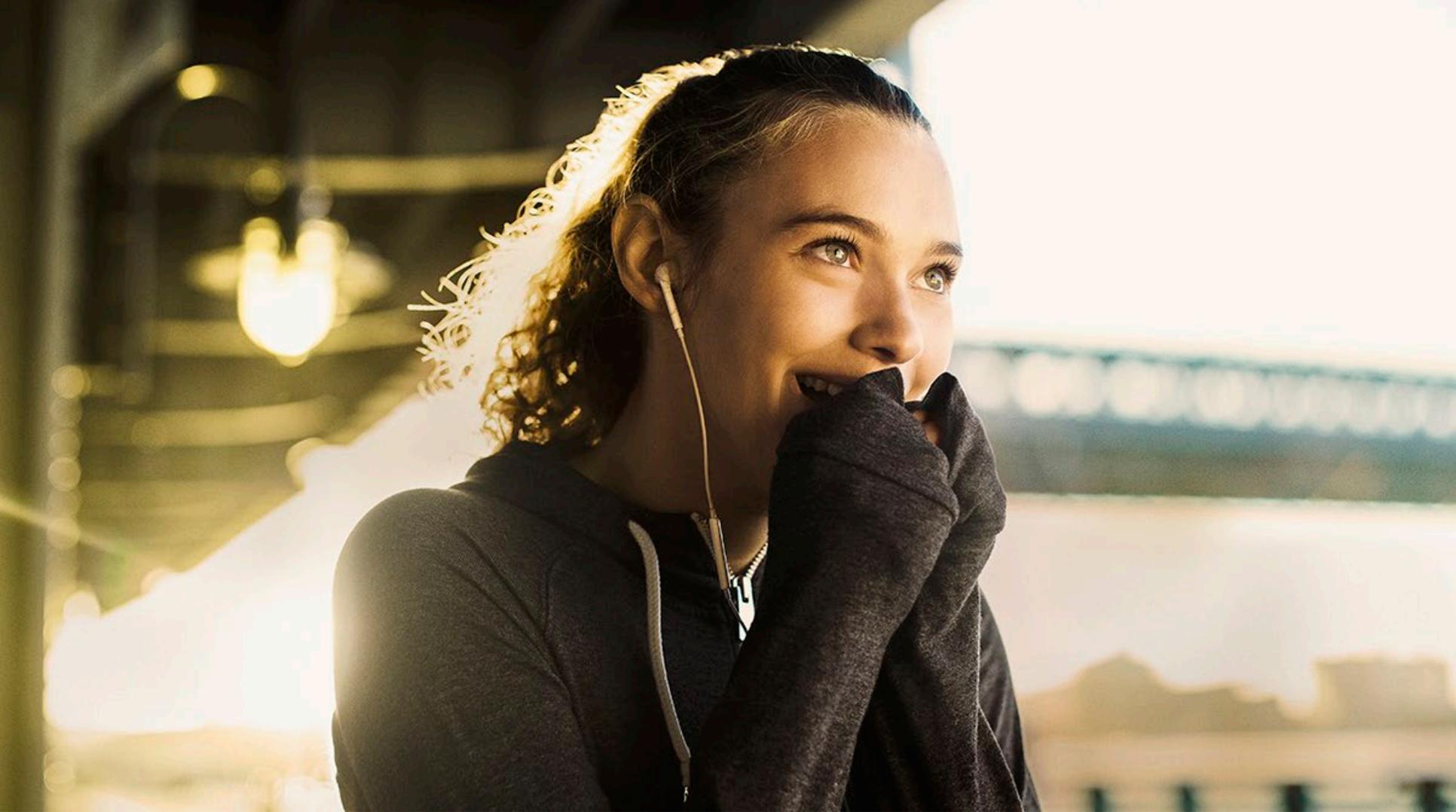


Debilita la respuesta a la hipoglucemia y la percepción de hipoglucemia. Estos son los componentes del fallo SN autónomo asociado a hipoglucemia en diabetes. Pueden revertirse evitando estos niveles de glucemia.

Hipoglucemia grave



Caracterizada por un estado mental o físico alterado que requiere asistencia de otra persona para recuperarse



sanofi

Descompensaciones de la diabetes

Cetoacidosis diabética (CAD)

Una descompensación metabólica grave

Enfermedades intercurrentes e infecciones
(necesidades insulina aumentadas)

Olvido /Omisión de dosis de insulina

Periodos de **estrés**



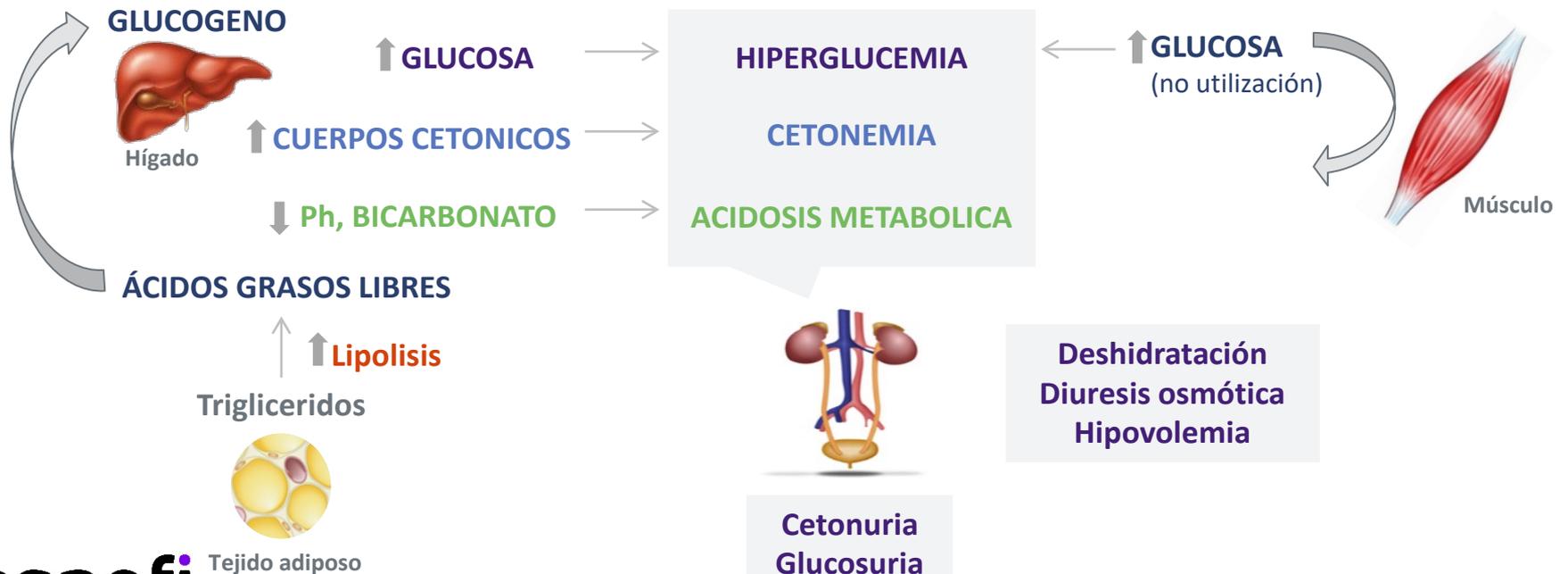
INSULINA



Glucagón
Hormona Crecimiento
Cortisol
Catecolaminas

ALMACENES
(reserva)

FÁBRICA
(utilización)



Cetoacidosis diabética (CAD)

Se presenta en cualquier DM, pero es poco común en DM2

- ▶ El tratamiento de la cetoacidosis generalmente requiere hospitalización.

¿Cuáles son las señales de advertencia de la cetoacidosis?

- Alto nivel de glucosa en sangre de más de 240 mg/dl
 - Alto nivel de cetonas en la orina
- ▶ Luego se presentan otros síntomas clínicos:



- ▶ Si la situación sigue sin corregirse, aparecerán la tendencia al sueño y la disminución del nivel de conciencia.
- ▶ Si la evolución persiste se llegará al coma o incluso la muerte

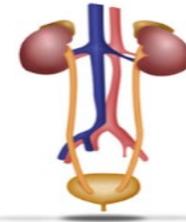
Coma hiperosmolar no cetósico (CHNC)

- ▶ Es un trastorno grave que ocurre con mayor frecuencia en personas mayores.
- ▶ Pueden tenerlo pacientes con DM1 o DM2 mal controlados, aunque ocurre más en DM2.
- ▶ Usualmente es el resultado de una enfermedad o infección.
- ▶ Se eleva el nivel de glucosa en la sangre, y el cuerpo trata de eliminar el exceso por la orina.

¿Cuáles son las señales de advertencia?

- Glucemia de más de 600 mg/dl
- Boca seca, labios agrietados
- Sed excesiva
- Piel seca y caliente sin sudor
- Fiebre alta
- Somnolencia o confusión
- Disminución de la visión
- Alucinaciones (escuchar o ver cosas que no están allí)
- Debilidad en un lado del cuerpo

HIPERGLUCEMIA



**Cetonuria
Glucosuria**

**Deshidratación
Diuresis osmótica
Hipovolemia**

- ▶ Si continúa la deshidratación severa causa convulsiones, coma y finalmente muerte.



sanofi

**Mediciones clínicamente relevantes
más allá de la HbA_{1c}**

La HbA_{1c} evalúa el control glucémico y como variable subrogada para el riesgo de desarrollar complicaciones



Fácil de medir

Relativamente barata

Predice complicaciones vasculares

Medida de la glucemia media últimas 2-3 meses

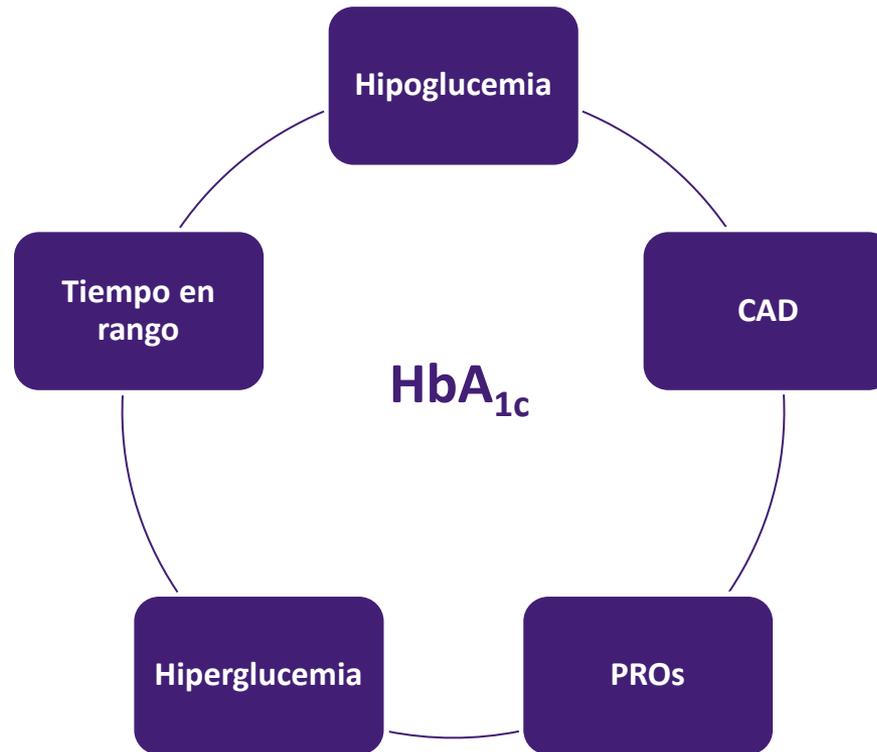
Sólo da una medida aproximada de la glucemia

No puede mostrar la variabilidad glucémica o hipoglucecias

No capta el impacto de las variaciones de la glucemia en la calidad de vida de los pacientes

Son necesarias otras mediciones clínicamente relevantes

Cinco mediciones clave recomendadas más allá de la HbA_{1c}*



*Para la investigación, desarrollo y evaluación de terapias para la DM1
PROs= Resultados reportados por el paciente

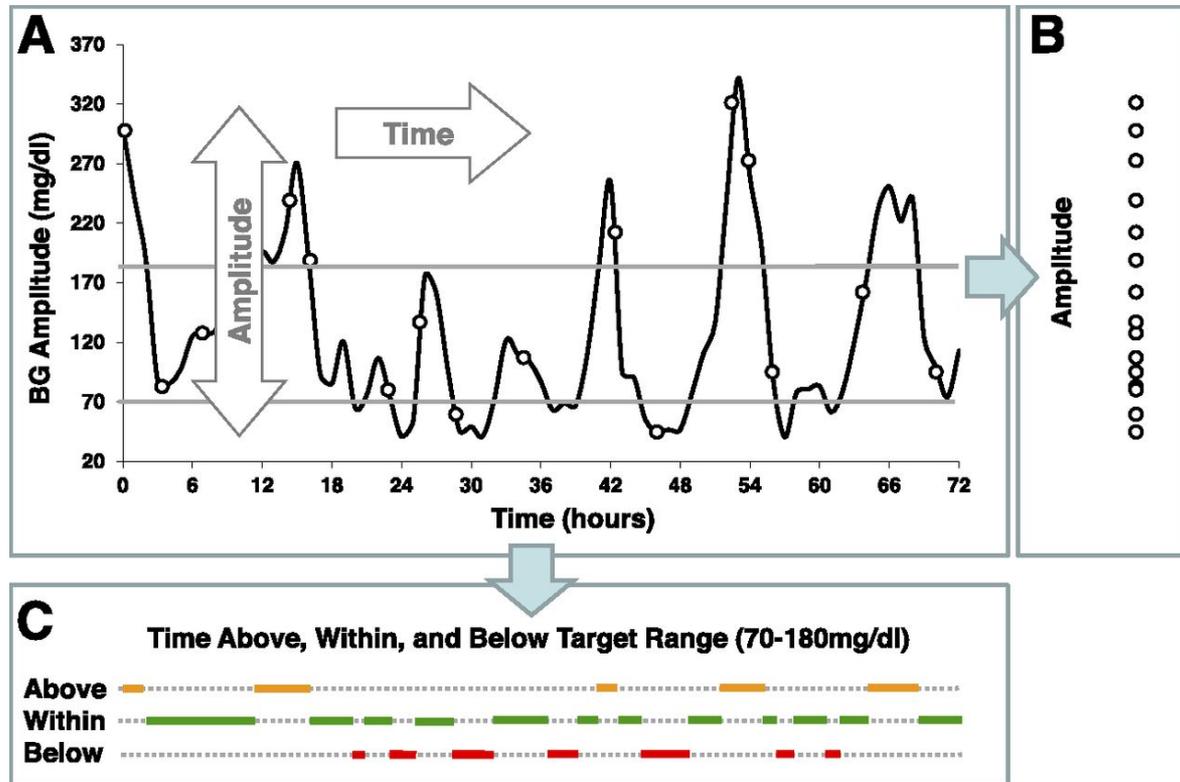
Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica hace referencia a las **excursiones glucémicas**:

Desde los “**picos hiperglucémicos**”, que ocurren usualmente en el periodo posprandial, hasta los “**valles normo/hipoglucémicos**”, que suelen aparecer en el periodo interprandial.

Componentes principales de la variabilidad glucémica

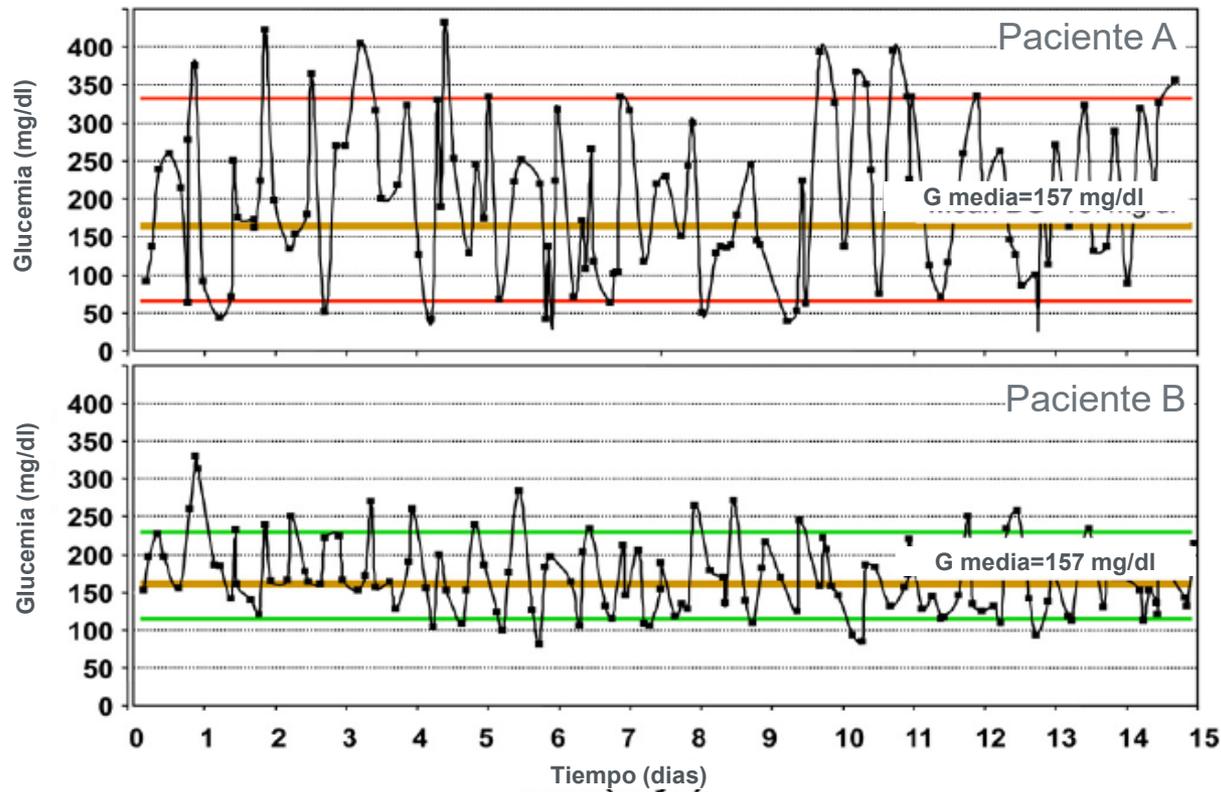
Las fluctuaciones de la glucosa son un proceso en el tiempo que tiene dos dimensiones: amplitud y tiempo



Variabilidad glucémica en pacientes con DM1

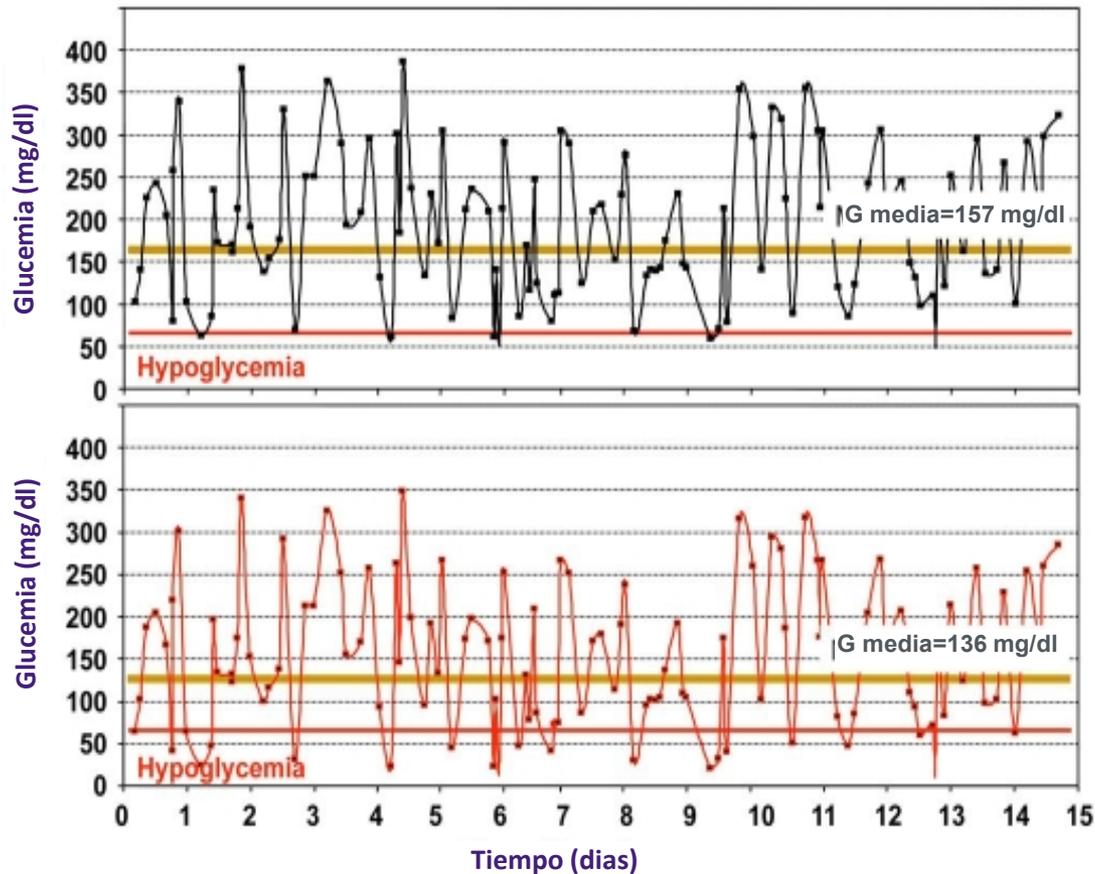
Medida de la variabilidad glucémica de dos pacientes con DM1

- HbA_{1c} similar pero mayor riesgo de hipo e hiperglucemias en el paciente A



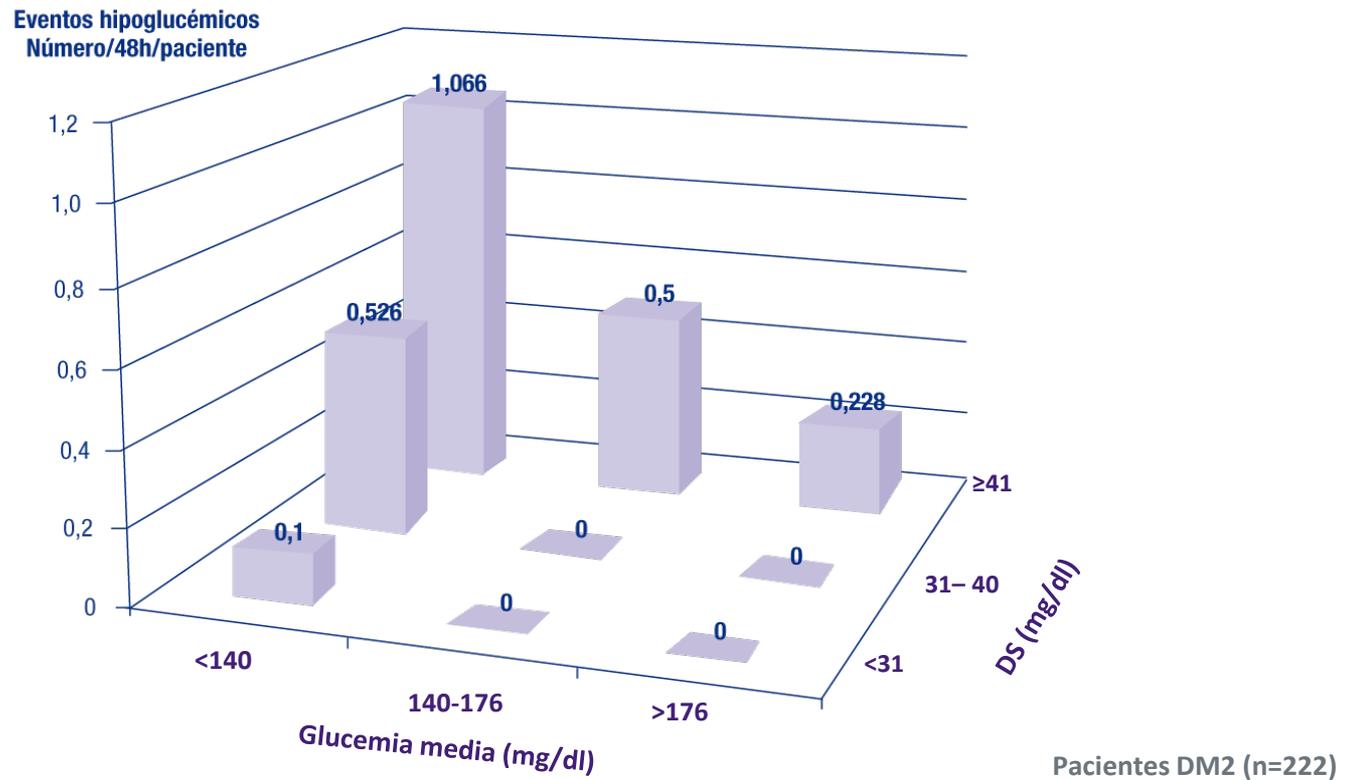
Variabilidad glucémica

Reducir la glucemia promedio (HbA1c) sin reducir la variabilidad de la glucosa (sólo desplazamos hacia abajo el perfil de glucosa del panel superior al inferior) aumenta el número y gravedad de los eventos hipoglucémicos.



Contribución de la variabilidad glucémica a la hipoglucemia asintomática en DM2

El riesgo de hipoglucemia asintomática aumenta cuando está aumentada la variabilidad glucémica



Variabilidad glucémica y complicaciones

Hipoglucemias

Mortalidad UCI

Deterioro cognitivo

Peor calidad de vida

Mal humor



sanofi

La diabetes en poblaciones especiales

Diabetes en pacientes de edad avanzada

El cuidado de los mayores con DM es complicado

Suelen tener **déficits cognitivos** (no identificados) que:

- Dificultan automedición y autoajuste insulina
- Aumentan riesgo de hipoglucemia

Tienen más **riesgo de hipoglucemia** por:

- Insuficiencia de insulina que requiere tratamiento con insulina
- Insuficiencia renal progresiva
- Una hipoglucemia grave aumenta riesgo de demencia

Por ello, hay que:

- Considerar objetivo glucémico según expectativa vida, tratamiento, vulnerabilidad hipo, caídas,
- Individualizar tratamiento para reducir riesgo hipoglucemia, evitar sobretratamiento, simplificar regimen

Diabetes y embarazo

En una mujer con DM1 o DM2 que se queda embarazada, ambos tipos de DM confieren mayor riesgo materno y fetal que la DG

- ▶ **Riesgos de la diabetes** no controlada durante el embarazo: aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia.
- ▶ **Objetivo de control óptimo:** 6-6,5% si se puede evitar la hipoglucemia materna
- ▶ **Requerimientos de insulina** cambiantes durante el embarazo:
 - 1^{er} trimestre sensibilidad a la insulina, glucemia más baja, mayor riesgo hipos
 - 2^o trimestre aumenta resistencia a la insulina rápidamente
 - Al final del 3^{er} trimestre descienden requerimientos de insulina
- ▶ La **insulina** es el fármaco preferido durante embarazo: Basal-Bolos y Bombas alternativas razonables.

Diabetes en la adolescencia

Según la ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), la **adolescencia**:

- Es una fase de **transición** que impone retos únicos para las personas con diabetes, sus familias y el equipo terapéutico.
- Las **necesidades de atención** de los adolescentes son diferentes de los niños y los adultos.
- La adolescencia se asocia a menudo con un **deterioro del control metabólico** debido a varios factores fisiológicos y psicológicos.

Gracias por tu atención