



Programa de Fisiopatología
ICBM, Universidad de Chile

DIABETES MELLITUS

TECNOLOGIA MEDICA FONOAUDIOLOGIA

Dra. Edna Mancilla 2007

- DEFINICION DIABETES MELLITUS
- CLASIFICACION
- FISIOPATOLOGIA
- COMPLICACIONES

DEFINICION

Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por **hiperglicemia**, la cual es producida por defectos en la secreción de insulina, en la acción de insulina o en ambos procesos.

HIPERGLICEMIA

AYUNAS

Valores normales de glicemia en ayunas

1997 70-110 mg/dL

2003 70-100 mg/dL

Valor de glicemia de ayunas considerado diabetes

1979 140 mg/dL

1997 126 mg/dL

Position Statement Expert Committee on the Diagnosis and
Classification of Diabetes Mellitus
Diabetes Care, 26(11): 3160, Nov 2003
ADA Position Statement, Diabetes Care 28:S1:54, 2005

DIABETES MELLITUS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Síntomas de diabetes más un nivel de glicemia casual ≥ 200 mg/dL. Casual se refiere a cualquier hora del día sin relación a comidas. Síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin explicación.
2. Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL. Ayunas se refiere a 8 hrs sin ingesta calórica.
3. Glicemia en TTG a las 2 hrs ≥ 200 mg/dL. El test debe estar hecho según normas de OMS con carga de glucosa de 75 gms.

Diabetes Care 26(11): 3160, Nov 2003

TEST DE TOLERANCIA A GLUCOSA

Normoglicemia	Hiperglicemia de ayuno e intolerancia a la glucosa	Diabetes
Glicemia < 100 mg/dL ayunas	GA 100-126 mg/dL	GA > 126 mg/dL
Glicemia 2 hrs < 140 mg/dL	G 2 hrs 140-200 mg/dL	G 2 hrs ≥ 200 mg/dL

CLASIFICACION

- I. Diabetes Tipo 1 –Destrucción células- β
 - A. Mecanismo autoinmune
 - B. Idiopática
- II. Diabetes Tipo 2- Resistencia a insulina con deficiencia relativa de insulina, hasta un defecto predominantemente secretor con resistencia a la insulina
- III. Otros
- IV. Diabetes gestacional

Diabetes Care 26: S5, Enero 2003

CLASIFICACION

Otros

- A. Defectos genéticos de la función de células- β ej. MODY 1,2,3, ADN mitocondrial
- B. Defectos genéticos en acción de insulina ej Insulino resistencia tipo A, Síndrome de Rabson MendeHall, leprechaunismo
- C. Enfermedades del páncreas exocrino
- D. Endocrinopatías
- E. Secundaria a drogas o agentes químicos
- F. Infecciones
- G. Causas inmunes raras ej anticuerpos contra receptor de insulina
- H. Otros síndromes genéticos

EVOLUCION

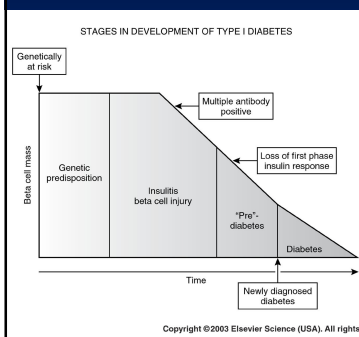
Types	Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia		
		Normal glucose regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose	Diabetes Mellitus	
				Not insulin requiring	Insulin requiring for control
Type 1*					Insulin requiring for survival
Type 2					
Other Specific Types**					
Gestational Diabetes**					

DIABETES MELLITUS TIPO 1A

- Destrucción autoinmune células β pancreáticas lleva a insulino-deficiencia
- Generalmente debut es antes de los 30 años, predominantemente en niños
- Tendencia a cetoacidosis, puede debutar con cetoacidosis
- Asociación con HLA DQA y B
- Presencia de 1 o más anticuerpos anti –GAD65, anti insulina o anti islote (ICA512.)
- Se han asociado factores ambientales
 - rubéola congénita
 - infecciones, lactancia artificial, falta de vitamina D



DIABETES MELLITUS TIPO 1A

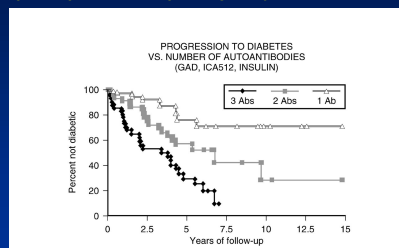


ANTICUERPOS

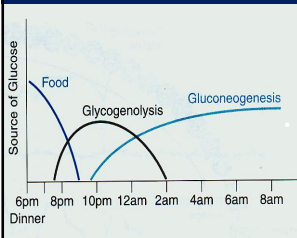
- 70-80% tienen Ac (+)
- al diagnóstico
- 0,5 % población general tiene Ac (+)
- > riesgo si hay anticuerpos (+) a < menor edad

DIABETES MELLITUS TIPO 1A

Anticuerpos en parientes de primer grado y desarrollo de diabetes



REGULACION GLICEMIA



- Fase anabólica
 - Comienza con ingesta alimentaria
 - Fuente de energía es glucosa proveniente de alimentos
 - Existe síntesis de glicógeno, triglicéridos y proteínas
 - Relación insulina /glucagón $\uparrow$
- Fase catabólica
 - Comienza 4-6 hrs postprandial
 - Fuente de energía son depósitos almacenados
 - Existe glicogenólisis, lipólisis, proteólisis y cetogénesis
 - Relación insulina/glucagón $\downarrow$

SECRECION INSULINA

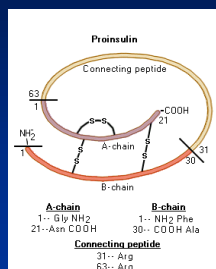
ESTIMULANTES

Glucosa
Amino ácidos
Hormonas intestinales
GIP, gastrina, CCK
Glucagón
Acetilcolina
Adrenérgicos β

INHIBIDORES

Somatostatina
2-desoxiglucosa
Adrenérgicos α
Diazoxide
Tiazidas
Bloqueadores
de adrenérgicos β
Insulina

PEPTIDO C



SECRECION GLUCAGON

ESTIMULANTES

Amino ácidos
-alanina, serina, etc
CCK, gastrina
Cortisol
Ejercicio
Adrenérgicos β
Acetilcolina

INHIBIDORES

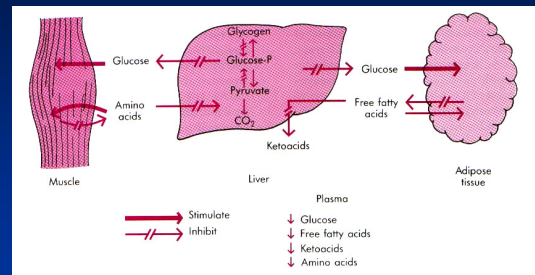
Glucosa
Somatostatina
Secretina
Cetona
Insulina
Adrenérgicos α
GABA

ACCIONES INSULINA

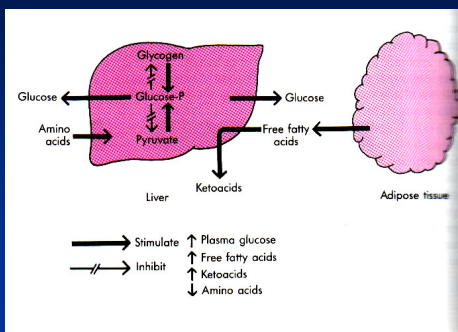


- ↑ Transporte glucosa, amino ácidos y K^+ a músculo, tejido adiposo
- ↑ Síntesis proteica hígado, músculo
- ↑ Síntesis lípidos hígado, tej. adiposo
- ↑ Síntesis glucógeno hígado, músculo
- ↓ gluconeogénesis
- ↑ Crecimiento y expresión génica

ACCIONES INSULINA



ACCIONES GLUCAGON



TRATAMIENTO DM 1

- Insulina subcutánea
- Transplante de páncreas o islotes pancreáticos en fase experimental

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Resistencia a insulina con deficiencia relativa de insulina, pudiendo ser un defecto predominantemente secretor con resistencia a la insulina

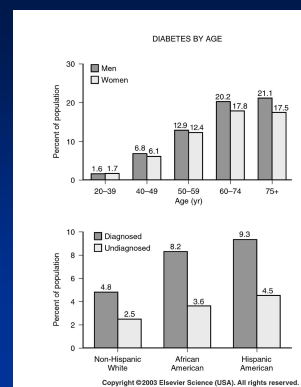
DIABETES MELLITUS TIPO 2

- Da cuenta de 90% de casos de diabetes a nivel mundial
- Edad de comienzo generalmente es mayor a 30 años. Incidencia en niños está aumentando.
- Mayor incidencia en algunos grupos étnicos por ej. hispanos, afroamericanos, aborígenes de NA y Canadá
- Predisposición genética importante, pero genética es compleja y no bien definida
- 85-90% asociado con obesidad
- Cetoacidosis es infrecuente
- No requiere insulina para sobrevivir inicialmente y generalmente durante toda la vida
- Niveles de insulina en rango normal o elevado. Sin embargo la secreción de insulina es insuficiente para compensar por la resistencia a insulina. Alteración en fase 1 de secreción de insulina inicialmente.

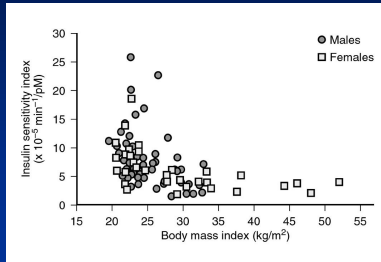
DIABETES MELLITUS TIPO 2: FACTORES DE RIESGO

- Historia familiar de diabetes tipo 2
- Sobrepeso (IMC > 25 kg/m²)
- Inactividad física habitual
- Etnia de alto riesgo
- Hiperglicemia de ayunas o intolerancia a glucosa
- HTA
- Dislipidemia
- Diabetes gestacional
- Haber tenido recién nacido > de 4 kg
- Síndrome de ovario poliquístico

DIABETES MELLITUS TIPO 2



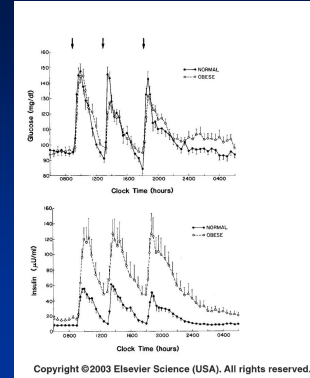
DM2: RESISTENCIA INSULÍNICA



FACTORES ASOCIADOS

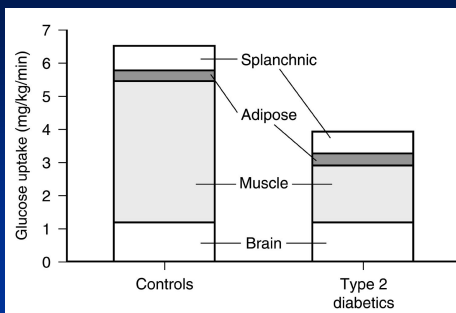
Adiposidad central
 $\uparrow$ Triglicéridos
 $\downarrow$ HDL
 $\uparrow$ Colesterol total

INSULINORESISTENCIA Y OBESIDAD



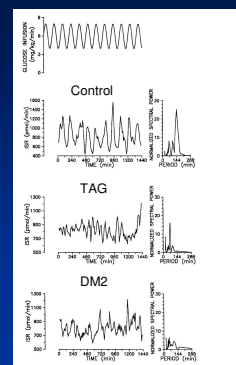
Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

DM 2: RESISTENCIA INSULÍNICA

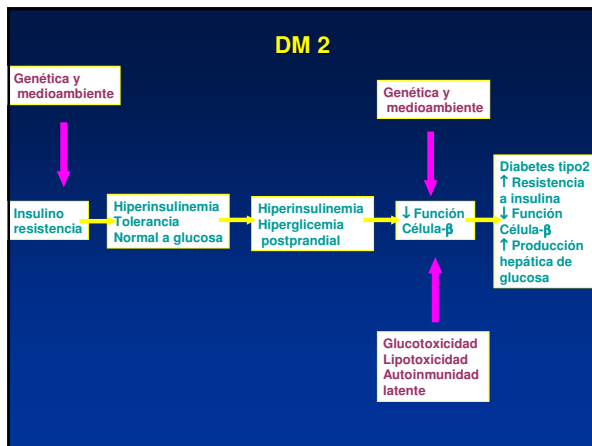


Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

INSULINODEFICIENCIA Y DM2



Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.



TRATAMIENTO DM 2

Ejercicio

↑ Glut 4 en superficie células → transporte de glucosa a tejidos

> Sensibilidad a insulina del transporte de glucosa

Pérdida de peso

↓ Producción hepática de glucosa

↓ Resistencia a insulina

↓ Hiperinsulinemia de ayuno

COMPLICACIONES DIABETES

- AGUDAS
 - CETOACIDOSIS
 - SINDROME HIPERGLICEMICO HIPEROSMOLAR NO CETOSICO (COMA HIPEROSMOLAR)
 - HIPOGLICEMIA
- CRONICAS

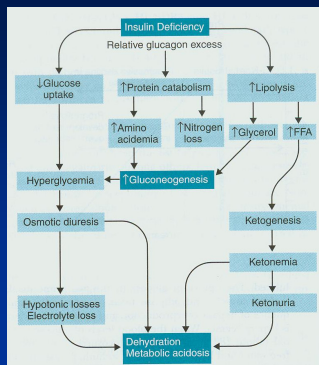
CETOACIDOSIS

Descompensación aguda observada en diabetes mellitus tipo 1

Principalmente

- en debut DM1
- asociado a infecciones agudas
- por falta de insulina

CETOACIDOSIS



CETOACIDOSIS

- Hiperglicemia
- $\uparrow$ Cetonas plasmáticas $\rightarrow$ acidosis metabólica $\downarrow$ pH $\downarrow$ HCO_3^-
- Aumento de anion gap (AG) $\text{AG} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$
AG normal = 12 ± 2 mEq/l
- Pérdida de electrolitos
-

SINDROME HIPERGLICEMICO HIPEROSMOLAR NO CETOSICO

- Se observa en DM2
- Alta mortalidad

SINDROME HIPERGLICEMICO HIPEROSMOLAR NO CETOSICO

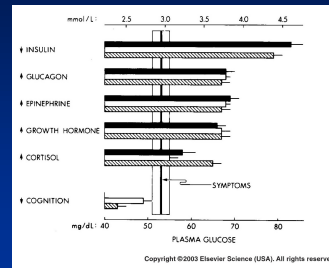
Hiperglicemia severa > 600 mg/dl
 Osmolaridad plasmática > 320 mOsm/kg
 PH > 7.3 , $\text{HCO}_3^- > 15$ mEq/l
 Ausencia de cetosis o cetosis leve
 Deshidratación severa
 Compromiso neurológico

HIPOGLICEMIA

Complicación secundaria a tratamiento diabetes mellitus

Causada por exceso de insulina asociado a compromiso de mecanismos de contraregulación

HIPOGLICEMIA



HIPOGLICEMIA

- Síntomas
 - Neurogénicos: Síntomas adrenérgicos como palpitaciones, temblores, ansiedad y colinérgicos como ↑ sudoración, sensación de hambre, parestesias
 - Neuroglucopénicos: Síntomas por privación de glucosa en SNC como confusión, cansancio, debilidad, visión borrosa, mareos, convulsiones, pérdida de conciencia

DEFICIENCIA EN CONTRAREGLACION

- En DM1 hay pérdida de la respuesta de glucagón a hipoglicemia con el tiempo
- En DM1 está disminuida la respuesta de epinefrina a hipoglicemia, principalmente cuando existe historia previa de hipoglicemia frecuente

COMPLICACIONES CRONICAS

La esperanza de vida en diabéticos es 7-10 años menor que en población general por aumento de mortalidad por complicaciones

ESTUDIO DCCT –DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL

Terapia intensiva comparado con terapia convencional.

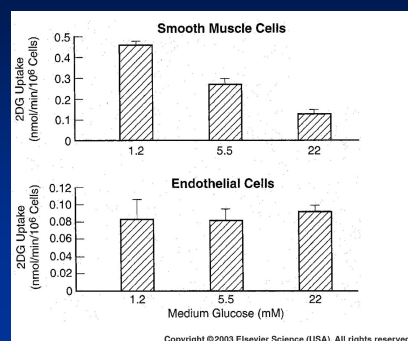
- Redujo retinopatía en 76 %
- Enlenteció la progresión de retinopatía en 54 %
- Redujo el desarrollo de retinopatía proliferativa o no-proliferativa severa en 47%
- Redujo la ocurrencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 40 mg/24 hrs) en 39% , y la albuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 300 mg/ 24 hrs) en 54 %
- Redujo la ocurrencia de neuropatía clínica en 60%

N Engl J Med 389(14): 977, 1993

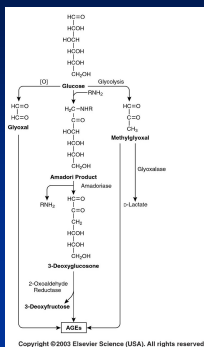
COMPLICACIONES CRONICAS

- Microvasculares
 - Retinopatía 1^{era} causa de ceguera entre 20-74 años
 - Nefropatía 1^{era} causa enfermedad renal terminal
 - Nervios periféricos-neuropatía periférica motora, sensitiva y autónoma, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, polineuropatías
- Macrovasculares
 - Arterioesclerosis corazón, cerebro, extremidades inferiores- 50% amputaciones no traumáticas en USA

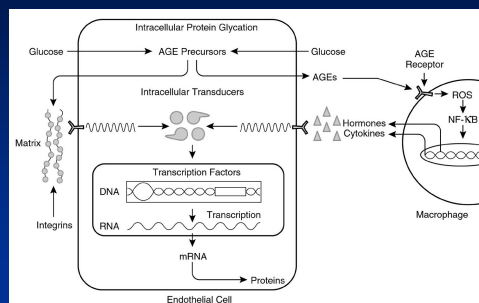
HIPERGLICEMIA



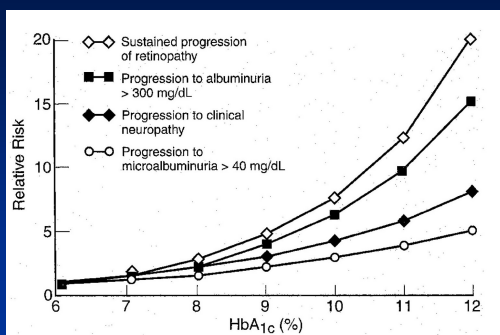
HIPERGLICEMIA Y "ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS" O AGEs



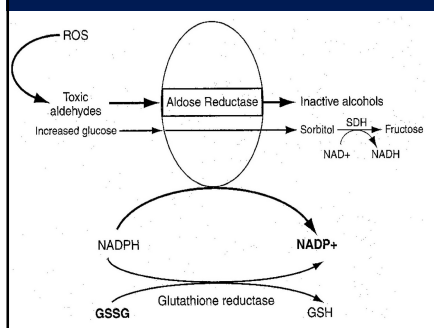
ACCIONES AGE



HGB GLICOSILADA Y COMPLICACIONES CRONICAS



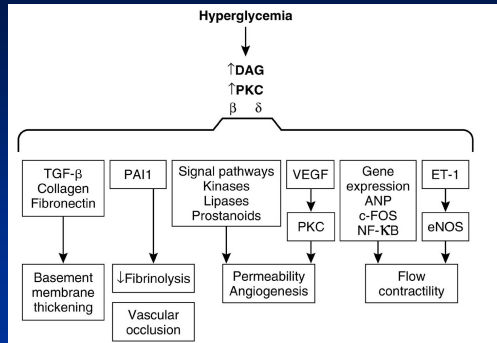
HIPERGLICEMIA Y VIA ALDOSA REDUCTASA



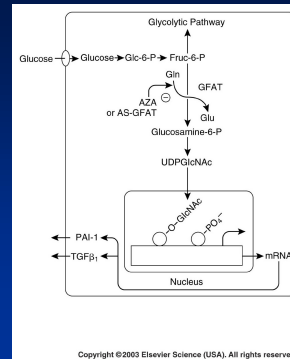
Sorbitol

- ↑ potencial redox
- ↑ osmolaridad
- ↑ radicales oxígeno libre

HIPERGLICEMIA Y PKC



HIPERGLICEMIA Y VIA HEXOSAMINA

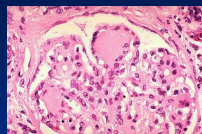


UDP-N acetilglucosamina

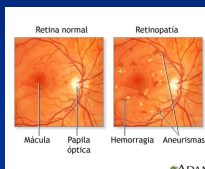
$\downarrow$ síntesis proteoglicanos y otras glicoproteínas
 $\downarrow$ Transcripción TGF β 1 y PAI-1

ENFERMEDAD MICROVASCULAR

NEFROPATIA

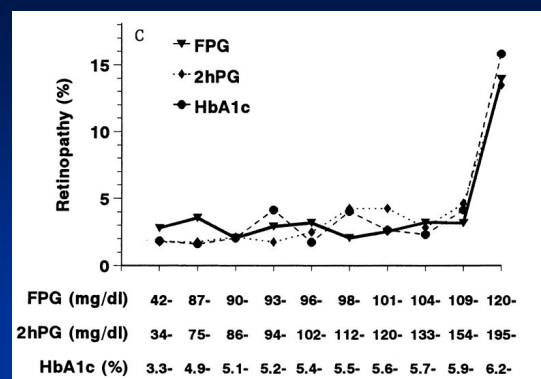


RETINOPATIA

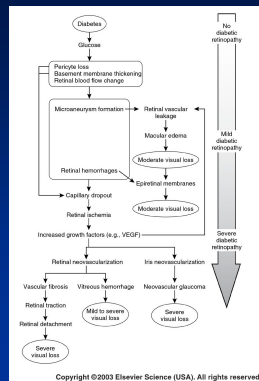


NEUROPATIA

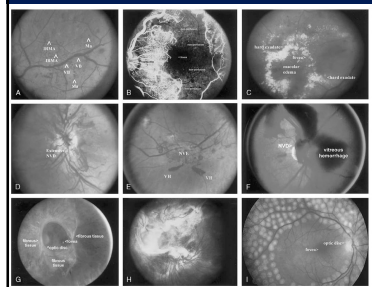
HIPERGLICEMIA Y RETINOPATIA



RETINOPATIA



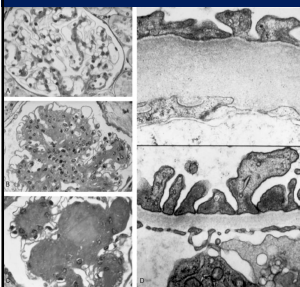
RETINOPATIA



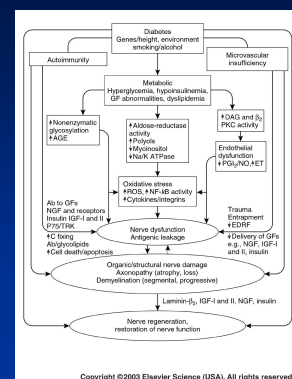
Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

NEFROPATIA

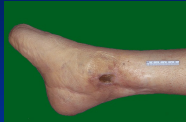
Nefropatía Clínica
 Proteinuria > 500 mg/24 hrs en persona con retinopatía diabética y sin otra enfermedad renal.
Patología
 Expansión mesangio, glomeruloesclerosis, engrosamiento pared capilares, depósitos hialinos, Engrosamiento membrana basal
 Microalbuminuria: excreción albúmina 30-300 mg/24 h (NP incipiente)
 Macroalbuminuria: excreción > 300mg/24h
 A. Glomérulo normal
 B. Glomeruloesclerosis
 C. Glomeruloesclerosis nodular (Lesiones de Kimmelstiel-Wilson)
 D1. Engrosamiento mb basal
 D2. Membrana basal normal



NEUROPATIA



PIE DIABETICO



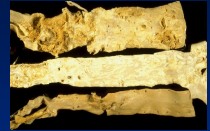
Neuropatía periférica Enfermedad vascular periférica

- Ulceración con trauma menor
- Isquemia
- Infección

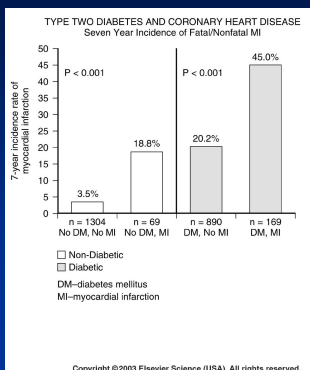
ENFERMEDAD MACROVASCULAR

ARTERIOESCLEROSIS

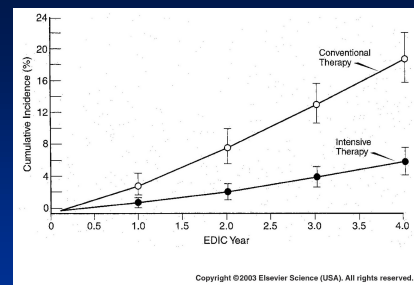
- Dislipidemia
 - ↓ HDL, ↑ LDL denso, pequeño
- Disfunción endotelial
 - Hiperglicemia
 - ↓ NO endotelial
 - ↑ proliferación células músculo liso vascular (VSMC)
 - ↑ moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1
 - Potencia activación plaquetas
 - ↑ secreción colágeno IV y fibronectina
- Resistencia a insulina
 - Menor acción antiaterogénica - < estimulación NO
 - Mayor acción proaterogénica - est proliferación VSMC - est PAI-1



ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



PREVENCION



Incidencia de retinopatía en pacientes tratados con terapia convencional e intensiva